

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1909

THÈSE

N°

250

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 13 Mai 1909, à 1 heure,

Par M. ARTHUR DELILLE

Ancien interne des Hôpitaux de Paris
Membre adjoint de la Société Anatomique
Né à Douai (Nord) le 31 août 1876.

L'HYPOPHYSE

ET LA

MÉDICATION HYPOPHYSIAIRE

(Étude expérimentale et clinique)

Président : M. DIEULAFOY, Professeur.

*Juges : MM. CHANTEMESSE, } Professeurs.
GILBERT, }
DESGREZ, Agrégé.*

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1909

L'HYPOPHYSE

ET LA

MÉDICATION HYPOPHYSAIRE

(Étude expérimentale et clinique.)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1909

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 13 Mai 1909, à 1 heure.

Par M. ARTHUR DELILLE

Ancien interne des Hôpitaux de Paris
Membre adjoint de la Société Anatomique
Né à Douai (Nord) le 31 août 1876.

L'HYPOPHYSE

ET LA

MÉDICATION HYPOPHYSAIRE

(Étude expérimentale et clinique)

Président : M. DIEULAFOY, Professeur.

*Juges : MM. CHANTEMESSE, } Professeurs.
GILBERT, }
DESGREZ, Agrégé.*

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAUVIGNE, 2

1909



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	M.	LANDOUZY.
Professeurs.	MM.	
Anatomie		NICOLAS.
Physiologie		CH. RICHET.
Physique médicale		GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale		GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		R. BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales		BOUCHARD.
Pathologie médicale		DEJERINE.
Pathologie chirurgicale		BRISSAUD.
Anatomie pathologique		LANNELONGUE.
Histologie		MARIE (PIERRE).
Opérations et appareils		PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale		HARTMANN.
Thérapeutique		POUCHET.
Hygiène		GILBERT.
Médecine légale		CHANTEMESSE.
Histoire de la médecine et de la chirurgie		THOINOT.
Pathologie comparée et expérimentale		CHAUFFARD.
		ROGER.
Clinique médicale		HAYEM.
		DIEULAFOY.
		DEBOVE.
		LANDOUZY.
Clinique des maladies des enfants		HUTINEL.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		GAUCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale		BALLET GILBERT.
Clinique des maladies nerveuses		RAYMOND.
		QUENU.
Clinique chirurgicale		RECLUS.
		SEGOND.
		DELBET.
Clinique ophtalmologique		DE LAPERSONNE.
Clinique des voies urinaires		ALBARRAN.
		PINARD.
Clinique d'accouchements		BAR.
		RIBEMONT-DESSAIGNES.
Clinique gynécologique		POZZI.
Clinique chirurgicale infantile		KIRMISSON.
Clinique thérapeutique		ROBIN.

Agrégés en exercice :

MM.	MM.	MM.	MM.
AUVRAY.	CUNEO.	LAUNOIS.	NOBECOURT.
BALTHAZARD.	DEMLIN.	LECENE.	OMBREDANNE.
BEZANÇON.	DESGREZ.	LEGREY.	POTOCKI.
BRANCÀ.	DUVAL.	LENORMANT.	PROUST.
BRINDEAU.	GOSSET.	LOEPER.	RENON.
BROCA (ANDRÉ).	GOUGET.	MACAIGNE.	RICHAUD.
BRUMPT.	JEANNIN.	MAILLARD.	RIEFFEL.
CARNOT.	JEANSELME.	MARION.	SICARD.
CASTAIGNE.	JOUSSET.	MORESTIN.	ZIMMERN.
CLAUDE.	LABBE (MARCEL).	MULON.	
COUVELAIRE.	LANGLOIS.	NICLOUX.	

Secrétaire de la Faculté : M. DESTOUCHES.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR DIEULAFOY

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
MÉDECIN DE L'HOTEL-DIEU
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

MEIS ET AMICIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DU MÊME AUTEUR

Les Fièvres intermittentes symptomatiques (Revue générale) *Gazette des hôpitaux*, 28 novembre et 5 décembre 1903.

Lichen plan localisé aux muqueuses buccale et préputiale (en collaboration avec M. M. DRUELLE). *Journal des maladies cutanées et syphilitiques*, n° 9, septembre 1903.

Dilatation des bronches chez une enfant de 14 ans. Abscès pulmonaire, abcès cérébraux multiples à pneumocoques (en collaboration avec M. APERT), *Société anatomique*, 7 octobre 1904.

Œdèmes aigus familiaux (en collaboration avec M. APERT) *Société médicale des hôpitaux*, 28 octobre 1904.

Fièvre typhoïde suppurée à forme adynamique. Méningite suppurée à bacilles d'Eberth. Hémorragies intestinales tardives. *La Pédiatrie pratique*, 15 avril 1905.

Des érythèmes consécutifs au sérum de Roux (Étude statistique des érythèmes dus au sérum de Roux dans la diphtérie, la scarlatine, la rougeole et la coqueluche). (En collaboration avec M. JOSIAS.) *Médecine moderne*, 24 mai 1905.

Sarcome de l'amygdale droite chez un enfant de 10 ans; généralisation; purpura (en collaboration avec MM. JOSIAS et GY). *Médecine moderne*, 21 juin 1905.

Trophoedème acquis chez un enfant de 6 ans et demi (en collaboration avec M. BRONGNIART). *Société de Pédiatrie*, 20 juin 1905.

Plaie du ventricule gauche du cœur, de l'artère coronaire gauche. Suture du cœur. Mort. Autopsie. Perforation de la cloison interventriculaire (en collaboration avec M. de FOURMESTRAUX). *Société anatomique*, 6 avril 1906.

Kyste dermoïde multiloculaire énorme du médiastin antérieur, chez une jeune fille de 22 ans (en collaboration avec MM. L. RÉNON et NANDROT). *Société anatomique*, 18 janvier 1907.

Sur quelques effets opothérapiques de l'hypophyse (en collaboration avec M. L. RÉNON). *Société de Thérapeutique*, 22 janvier 1907.

Myasthénie bulbo-spinale traitée par l'opothérapie (hypophyse et ovaire). Amélioration considérable, rapide et progressive (en collaboration avec M. Cl. VINCENT). *Société de Neurologie*, 7 février 1907.

Opothérapie hypophysaire et maladies toxi-infectieuses (en collaboration avec M. L. RÉNON). *Société de Thérapeutique*, 23 avril 1907.

L'Atoxyl dans la tuberculose (en collaboration avec M. L. RÉNON). *Société de Thérapeutique*, 28 mai 1907.

Erysipèles de la face au cours du traitement opothérapique ovarien (en collaboration avec M. L. RÉNON). *Société médicale des hôpitaux*, 7 juin 1907.

De l'utilité d'associer les médications opothérapiques (en collaboration avec M. L. RÉNON). *Société de Thérapeutique*, 12 juin 1907.

L'Insuffisance hypophysaire et la Myocardite (en collaboration avec M. L. RÉNON). *IX^e Congrès de médecine*. Paris, 14-16 octobre 1907.

Du diagnostic des kystes dermoïdes du médiastin (en collaboration avec M. L. RÉNON). *Société médicale des hôpitaux*, 13 décembre 1907.

Sur les effets des extraits d'hypophyse, de thyroïde, de surrénale, d'ovaire employés en injections intra-péritonéales chez le lapin (injections simples et combinées), 1^{re} note (en collaboration avec M. L. RÉNON). *Société de Biologie*, 13 juin 1908.

Insuffisance thyro-ovarienne et hyperactivité hypophysaire (troubles acromégaliques). Amélioration par l'opothérapie thyro-ovarienne; augmentation de l'acromégalie par la médication hypophysaire (en collaboration avec M. L. RÉNON). *Société médicale des hôpitaux*, 19 juin 1908.

Sur les effets des extraits d'hypophyse, de thyroïde, de surrénale, d'ovaire employés en injections intra-péritonéales chez le lapin (injections simples et combinées) 2^e note (en collaboration avec M. L. RÉNON). *Société de biologie* 28 novembre 1908.

Syndrome polyglandulaire par hyperactivité hypophysaire (Gigantisme avec tumeur de l'hypophyse) et par **insuffisance thyro-ovarienne** (en collaboration avec MM. L. RÉNON et MONIER-VINARD). *Société médicale des hôpitaux*, 4 décembre 1908.

La Médication hypophysaire dans les cardiopathies (en collaboration avec M. L. RÉNON). *Société de Thérapeutique*, 9 décembre 1908.

L'Opothérapie indirecte (en collaboration avec M. L. RÉNON). *Société de Biologie*, 16 janvier 1909.

Syndrome polyglandulaire par dyshypophysie et par insuffisance thyro-testiculaire (en collaboration avec MM. L. RÉNON et MONIER-VINARD). *Société médicale des hôpitaux*, 5 février 1909

AVANT-PROPOS

L'étude des glandes à sécrétion interne est une des plus passionnantes que l'on puisse entreprendre, car elle oblige à poser les problèmes physiologiques les plus élevés. Chercher à connaître le rôle exact des surrénales, de l'hypophyse, du corps thyroïdè, des glandes génitales, etc., n'est-ce pas vouloir déterminer les lois qui régissent le développement et l'évolution de l'organisme et qui règlent son fonctionnement? M. le docteur Talamon, mon maître, me montra, lorsque j'étais son interne, toute l'importance de ces questions, en même temps que leur intérêt pratique. M. le professeur agrégé L. Rénou, quand j'eus l'honneur de devenir son interne en mai 1906, m'autorisa, et je lui en exprime de nouveau ma reconnaissance, à faire, sous sa direction et avec ses conseils, une série de recherches expérimentales et cliniques sur l'action des extraits opothérapiques. La tâche que nous nous étions imposée, est loin d'être terminée au bout de trois ans de travail, mais les résultats obtenus sont déjà nombreux et complexes : nous en avons publié quel-

ques-uns, d'autres le seront plus tard. Cette thèse a pour but d'exposer nos connaissances actuelles sur les fonctions de l'hypophyse et surtout de mettre en relief la médication hypophysaire, médication qui mérite de prendre place dans la thérapeutique usuelle. Les résultats que je vais exposer, sont le fruit d'une collaboration incessante entre le maître et l'élève ; c'est une « œuvre commune », suivant l'expression de M. L. Rénon (1).

Avant de commencer, je me hâte de remercier mes collègues et amis, Moncany, Doury, et Monier-Vinard pour leur excellent accueil et leur collaboration aussi spontanée que désintéressée. M. Talamon, mon maître, sait combien je lui suis reconnaissant de m'avoir ouvert largement son service et son laboratoire et de m'avoir continué son bienveillant appui ; ses internes, MM. Norero, Chénod et Vigneron d'Heucqueville furent toujours pour moi d'excellents camarades.

(1) RÉNON, Les principes généraux de l'opothérapie, *Journal des praticiens*, n° 22, 30 mai 1908.

INTRODUCTION

Les travaux sur les fonctions de l'hypophyse et les propriétés de ses extraits se multiplient chaque jour. J'ai fait des recherches bibliographiques très longues et très laborieuses, avec l'intention de ne laisser dans l'ombre aucun de mes devanciers ni aucun de mes contemporains. Si j'ai négligé des publications intéressantes, ce qui est possible, j'ose espérer que leurs auteurs me pardonneront cet oubli involontaire.

J'adopterai, dans mon exposé, le plan suivant :

PREMIÈRE PARTIE.

CHAPITRE I. — Notions sur la morphologie, la structure et le processus sécrétoire de l'hypophyse.

CHAPITRE II. — Composition chimique de l'hypophyse. Les extraits hypophysaires.

DEUXIÈME PARTIE. — *Recherches expérimentales.*

CHAPITRE I. — Toxicité des extraits hypophysaires.

CHAPITRE II. — Action de l'hypophyse et de ses extraits sur les vaisseaux et sur le cœur.

CHAPITRE III. — Action des extraits hypophysaires sur le rein.

CHAPITRE IV. — Action des extraits hypophysaires sur les fibres musculaires lisses et striées.

CHAPITRE V. — Action des extraits hypophysaires sur la nutrition.

CHAPITRE VI. — Action des extraits hypophysaires sur le développement et la croissance.

CHAPITRE VII. — Les modifications des organes produites par les extraits hypophysaires.

CHAPITRE VIII. — Sur le rôle antitoxique de l'hypophyse et de ses extraits.

CHAPITRE IX. — De l'association des extraits hypophysaires aux extraits de surrénale, de thyroïde, d'ovaire.

CHAPITRE X. — Les modifications de l'hypophyse consécutives à l'ablation ou à la destruction des autres glandes à sécrétion interne.

CHAPITRE XI. — Insuffisance hypophysaire expérimentale (hypophysectomie et sérum hypophyso-toxique).

TROISIÈME PARTIE. — *Recherches cliniques.*

CHAPITRE I. — Les extraits hypophysaires chez l'homme sain.

CHAPITRE II. — Les extraits hypophysaires dans les maladies.

CHAPITRE III. — Les lésions hypophysaires dans les maladies.

CHAPITRE IV. — Insuffisance hypophysaire, hyper-activité hypophysaire et dyshypophysie.

CHAPITRE V. — Sur les syndromes polyglandulaires.

QUATRIÈME PARTIE.

Les indications de la médication hypophysaire (opothérapie directe et indirecte, opothérapie simple et associée).

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

NOTIONS SUR LA MORPHOLOGIE, LA STRUCTURE ET LE PROCESSUS SÉCRÉTOIRE DE L'HYPOPHYSE

L'hypophyse ou glande pituitaire occupe dans l'organisme une situation privilégiée ; elle repose sur la base du crâne et se trouve par conséquent à l'abri de la plupart des traumatismes. Elle se trouve chez l'homme dans la cavité de la selle turcique ; elle est séparée des centres nerveux par un repli de la dure-mère appelé tente de l'hypophyse ; cette tente s'ouvre en un point pour laisser passer la tige pituitaire. L'hypophyse est en contact direct à droite et à gauche avec le sinus caverneux et les différents nerfs de l'œil : ce rapport est très important, car il explique la fréquence des troubles oculaires dans l'hypertrophie de la glande.

L'hypophyse est constituée par deux lobes : le lobe antérieur et le lobe postérieur, réunis par un isthme ou hile. Le lobe antérieur ou lobe glandulaire est jaune rougeâtre ; le lobe postérieur ou lobe nerveux, beaucoup plus petit, grisâtre, est prolongé en haut par la tige pituitaire. Ces deux lobes ont une origine embryologique différente : le lobe antérieur provient d'un di-

verticule pharyngien : poche hypophysaire ; le lobe postérieur se développe aux dépens d'une évagination du cerveau intermédiaire. La partie antérieure de la poche hypophysaire subit, chez les animaux du moins, une différenciation cellulaire beaucoup plus accentuée que la partie postérieure ; le feuillet antérieur devient le lobe glandulaire proprement dit et le feuillet postérieur, le lobe ou feuillet paranerveux. La cavité de la poche hypophysaire persistera, mais sous des aspects multiples : fente, vésicules, etc. ; ces formations sépareront le feuillet glandulaire du feuillet paranerveux.

Le lobe postérieur, vu au microscope, se montre sous l'aspect d'un stroma lâche formé d'un mélange d'éléments conjonctifs et névrogliaux. La plupart des auteurs n'y ont trouvé aucune cellule nerveuse ; par contre, on a pu y déceler la présence de fibres nerveuses très fines. On n'y rencontre habituellement que de rares capillaires sanguins.

Le lobe antérieur comprend, comme nous l'avons vu, une partie antérieure et une partie postérieure séparées par une fente ; s'il est difficile chez l'homme de différencier nettement ces deux segments (nous n'avons pas à exposer ici toutes les discussions histologiques), cette distinction est aisée chez les animaux ou plus exactement chez certains animaux.

La partie antérieure ou lobe glandulaire proprement dit présente un stroma conjonctif léger, circonscrivant des alvéoles de dimensions variables. A l'intérieur de ces alvéoles se voient des cellules groupées en travées, en cordons, sur une ou plusieurs rangées ; les cellules

périphériques sont en contact avec la trame de soutien. Le cordon cellulaire peut présenter en son centre une cavité remplie par une goutte de matière amorphe et offrir par conséquent l'aspect d'un acinus. Ces cellules se subdivisent en plusieurs espèces possédant des affinités tinctoriales différentes ; elles ont été étudiées par de très nombreux auteurs, parmi lesquels nous citerons MM. Flesh, Lothringer, Rogowitsch, Stieda, Benda, Pisenti et Viola, Schönemann, Louis Comte, P.-E. Launois, Mulon, etc. Ces cellules se classent en deux groupes principaux : les cellules chromophiles et les cellules chromophobes ; les cellules chromophiles, dont le protoplasma se charge de granulations à l'état adulte, se rangent en deux catégories : les cellules acidophiles ou éosinophiles et les cellules basophiles ou cyanophiles (protoplasma teinté en bleu violet par l'hématéine). On a signalé des granulations sidérophiles et des vacuoles graisseuses. Nous n'insisterons pas davantage sur ces détails histologiques ; une étude complète de ces cellules est faite dans le travail de M. P.-E. Launois et dans la thèse de M. P. Thaon.

Le lobe antérieur présente un réseau vasculaire très riche ; les capillaires rampent dans les travées connectives, enserrant dans leurs mailles les cordons cellulaires. Pour quelques auteurs, l'endothélium vasculaire fait parfois défaut et le sang se trouve alors directement en contact avec les cellules. On rencontre fréquemment à l'intérieur des capillaires de petits amas d'une substance amorphe analogue à celle que l'on voit à l'intérieur des « acini ». MM. Caselli, Pisenti et

Viola ont décrit des lymphatiques, que M. Thaon n'a pas pu retrouver. Quelques rares fibres nerveuses se ramifient dans ce lobe antérieur; M. P. Thaon a vu, mais très rarement, des fibrilles se terminer par un renflement au voisinage de la cellule.

Au niveau du hile sont situées des formations intéressantes d'aspect variable. Signalons d'abord la fente épithéliale ou paranerveuse; la cavité est limitée par une couche de cellules cubiques à gros noyaux et à protoplasma souvent mal coloré, cellules reposant sur un mince anneau conjonctif. A cet épithélium cylindrique simple se substitue, dans certains cas, un épithélium cilié; cette fente est vide ou contient une substance amorphe.

La fente paranerveuse peut faire défaut; dans les cas où elle manque, des vésicules semblent la remplacer et correspondre à son occlusion partielle. La structure de ces vésicules est peu complexe; sur une paroi conjonctive relativement épaisse repose un épithélium cylindrique simple, souvent cilié (Launois). Leur contenu est analogue à celui de la fente épithéliale.

On rencontre dans la région du hile d'autres vésicules ayant l'aspect des vésicules thyroïdiennes. Leur paroi, composée de fibres collagènes, supporte un épithélium cubique simple à gros noyaux; la cavité est remplie par une substance d'aspect colloïde, éosinophile ou cyanophile, substance dont les contours sont souvent festonnés par rétraction. Ces vésicules ont une situation variable; on les voit surtout sur le côté et en

arrière de la fente épithéliale, c'est-à-dire dans le feuillet paranerveux que nous allons décrire, mais elles peuvent s'avancer en plein lobe postérieur et vers le centre du lobe antérieur.

Le feuillet paranerveux ou lobe infundibulaire, souvent peu visible chez l'homme, a donné lieu à un grand nombre de discussions. On admet généralement que ce feuillet est constitué par une couche de cellules cylindriques reposant sur plusieurs assises de cellules de soutien. Entre ces divers éléments viendraient se distribuer, en abondance, les nerfs provenant du lobe postérieur. M. Gentès, en faisant usage de la méthode de Golgi, trouve d'abord une rangée de ventres cellulaires correspondant aux cellules cylindriques mises en lumière par les colorants ordinaires; ces cellules envoient des prolongements qui s'insinuent entre les autres cellules que nous allons signaler, à la façon des éléments de soutien de la muqueuse olfactive. Au-dessous de cette rangée sont situées deux ou trois couches d'éléments bipolaires d'un aspect si spécial que le feuillet paranerveux paraît avoir la structure d'un véritable épithélium sensoriel.

Les produits de sécrétion hypophysaire visibles sur les coupes sont de deux ordres : des graisses et des matières amorphes analogues à la substance colloïde de la glande thyroïde. M. Guerrini croit, avec d'autres auteurs, qu'il faut placer, à côté de la sécrétion graisseuse et de la sécrétion à type de plasmosomes (colloïde), une sécrétion à type granuleux.

Les graisses sont réparties d'une manière diffuse

dans toute la glande ; elles se présentent sous la forme de gouttelettes plus ou moins volumineuses, capables de s'accoler pour former les « corps mûriformes ». Ces granulations n'ont aucune localisation spéciale et l'on en voit même à l'intérieur des vaisseaux. Il semble que ces graisses soient de composition très diverse ; elles seraient assez pauvres en oléine et plus ou moins combinées à une molécule albuminoïde (lécithine, etc.).

La matière amorphe ou substance colloïde que MM. Benda, Gemelli, etc... considèrent comme l'indice d'un processus dégénératif, est, pour la plupart, un produit de sécrétion tout à fait normal. On rencontre cette colloïde à l'intérieur des cordons cellulaires, dans le tissu interstitiel, dans les vaisseaux, dans les vésicules. Certains amas sont éosinophiles, d'autres cyano-philés. Cette différence dans les réactions tinctoriales nous porte à croire que la glande pituitaire sécrète plusieurs substances colloïdes : là s'arrêtent nos connaissances au moment actuel. Cette colloïde est insoluble dans l'eau, dans l'alcool, dans l'éther et ne donne pas de gélatine à la coction. Contrairement à la mucine, elle se gonfle par l'acide acétique pour se dissoudre ensuite ; les alcools la gonflent ; l'acide chlorhydrique étendu la dissout. MM. L. Comte, R. Pirone, P. Thaon se demandent néanmoins, en se basant sur des colorations électives, si certaines des substances colloïdes hypophysaires ne se rapprochent pas de la mucine.

Nous ajouterons que M. P. Thaon a toujours obtenu des résultats négatifs en traitant les coupes fraîches

d'hypophyse par le perchlorure de fer et par le bichromate.

L'étude du processus sécrétoire de la glande pituitaire a provoqué l'apparition de travaux très intéressants dont l'exposé complet sortirait malheureusement du cadre de notre étude ; nous n'en donnerons qu'un résumé très court. Si M. Gemelli continue à croire que les cellules chromophiles et les cellules chromophobes doivent se ranger en deux groupes complètement distincts, la plupart des auteurs se rallient à la conception unitaire de MM. R. Pirone, Guerrini, P.-E. Launois, Thaon, Joris, etc. : il n'y a qu'un seul type de cellule hypophysaire et les divers aspects correspondent aux différentes étapes de la sécrétion. En partant de la cellule chromophobe, stade d'épuisement complet ou de repos, on arrive par transitions successives aux grandes cellules éosinophiles et cyanophiles, stade d'activité maxima. La substance colloïde élaborée passe dans les capillaires ou s'amasse au centre des tubes glandulaires et les cellules reprennent progressivement l'aspect chromophobe (1). Dans une hypophyse en plein fonctionnement, on trouvera de nombreuses cellules chromophiles, une substance colloïde intra et extra-cellulaire abondante ; dans une glande épuisée ou voisine de l'épuisement, on verra « des cellules peu granuleuses, peu volumineuses, homogènes, mal colorées, quelques noyaux disséminés et pâles, des chromophobes sans vacuoles ni grains » (P. Thaon).

(1) On trouvera dans le travail de M. P.-E. LAUNOIS et dans la thèse de M. P. THAON une étude complète de ce mécanisme sécrétoire.

Quel est le rôle sécrétoire des vésicules du hile ? Il est très difficile de le déterminer. Les uns les assimilent aux vésicules thyroïdiennes (la substance colloïde s'y accumule et y constitue de véritables réserves) : d'autres les considèrent comme des vestiges embryonnaires sans importance réelle : d'autres enfin, comme M. Joris, en font le résultat d'un processus atrophique, d'une dégénérescence kystique du lobule paranerveux. Nous inclinons à croire que les vésicules ou du moins que certaines de ces vésicules prennent une part active à la sécrétion : la colloïde pourrait s'y amasser. Dans certains cas, ces vésicules subiraient une hypertrophie pathologique analogue à celle des vésicules thyroïdiennes dans les goîtres colloïdes.

La présence de substance colloïde dans les vaisseaux capillaires permet de supposer que l'excrétion se fait par la voie sanguine. M. Ch. Livon, dans une communication récente, a émis l'idée que la pénétration de la sécrétion interne de l'hypophyse dans l'organisme aurait lieu par la voie nerveuse. Le produit élaboré par le lobe antérieur diffuserait par les éléments nerveux de la portion infundibulaire ou paranerveuse. M. Ch. Livon cite, à l'appui de sa théorie, les expériences de M. Paulesco et ses expériences personnelles : si on sépare l'hypophyse du cerveau en coupant la tige pituitaire, les animaux ne tardent pas à succomber et pourtant les vaisseaux subsistent ; par contre, si l'on détache simplement l'hypophyse de la selle turcique en la séparant ainsi des vaisseaux, les animaux survivent. Nous devons rapprocher de cette

conception celle de M. Sajous : le lobe postérieur de la glande pituitaire, grâce à des connexions nerveuses bien déterminées (nerf hypophyséo-surrénal), réglerait la sécrétion des surrénales. M. Gemelli, de son côté, avait émis l'hypothèse suivante : dans les intoxications, etc., le lobe nerveux excite le feuillet paranerveux ou infundibulaire, lequel émet une substance propre qui, versée dans certaines cavités du hile, aurait la fonction de provoquer l'élaboration de la sécrétion propre du feuillet antérieur ou lobe antérieur proprement dit.

Les examens histologiques semblent prouver que le lobe antérieur est la partie active de l'hypophyse, le lobe postérieur n'étant qu'un amas conjonctivo-névroglique. Ce fait ne concorde pas avec les constatations faites par les physiologistes ; ces derniers ont établi d'une façon indéniable que les extraits du lobe postérieur avaient seuls une action cardio-vasculaire, les extraits du lobe antérieur étant inactifs ou presque inactifs. Pour expliquer ce fait paradoxal, on peut supposer avec M. P. Thaon que la substance sécrétée par le lobe antérieur s'accumule en partie dans les vésicules de la région du hile, au point de jonction des deux lobes, et que, lors de la séparation pour la préparation des extraits, le lobe postérieur entraîne le plus souvent avec lui ces vésicules et le produit de l'activité glandulaire qui y est contenu. Il est permis de croire avec M. Silvestrini que la fonction cardio-vasculaire appartient au feuillet paranerveux, feuillet qui

accompagne généralement le lobe postérieur lors de la section de l'isthme. MM. Salvioli et Carraro vont plus loin : ils admettent, après de longues expériences, que le lobe nerveux possède cette action cardio-vasculaire, même lorsqu'on le sépare du feuillet paranerveux. Enfin, M. Joris, après avoir dit que le lobe postérieur était une ruine conjonctivo-névroglique, a écrit récemment : « J'ai peine à admettre la dégénérescence même partielle du lobe postérieur ; je crois, au contraire, que nous devons abandonner cette idée, comme nous l'avons déjà fait pour le lobe glandulaire antérieur ; il fut un temps où la glande pituitaire tout entière était tenue pour rudimentaire. Depuis, nous avons appris que le lobe antérieur de l'hypophyse fonctionne normalement ; nous connaissons histologiquement la cellule sécrétante et le processus sécrétoire. Nos connaissances se précisent de jour en jour, dans le domaine de la physiologie, de l'anatomo-pathologie et même de la clinique. Sans doute, devons-nous aussi rendre au lobe postérieur l'importance qui lui appartient ; comme le lobe antérieur, il a la valeur d'une glande et pas plus que lui n'est atrophié chez la plupart des mammifères. »

Il est impossible de résoudre ce grave problème avec les données actuelles, car il y a encore trop d'inconnues. Nous ferons seulement remarquer que l'étude de la surrénale a offert et offre encore des difficultés identiques. Comme l'hypophyse, la surrénale est formée de deux parties d'origine embryologique très différente : la substance corticale et la substance médullaire ; dans

la surrénale comme dans l'hypophyse, la partie nettement glandulaire au point de vue histologique (la substance corticale) est dénuée de fonction cardio-vasculaire pour la majorité des auteurs (MM. Josué et Bloch étant exceptés).

CHAPITRE II

COMPOSITION CHIMIQUE DE L'HYPOPHYSE LES EXTRAITS HYPOPHYSAIRES

La composition chimique de l'hypophyse est encore très mal connue. Nous avons vu, dans le précédent chapitre, combien est grande l'incertitude qui règne au sujet de la colloïde. La glande pituitaire contiendrait de l'iode et même de l'iodothyriue (Ewald, Snitzler, etc...); on y a trouvé, en outre, du phosphore, du calcium, du brome (Paderi), des traces d'arsenic (Gautier).

John Malcolm dessèche une hypophyse de bœuf fraîche (poids moyen : 2 grammes environ), à une température de 70°, et, après analyse, obtient le tableau suivant :

Portion nerveuse : 1/6 du poids total.

Eau : 77 p. 100.	{	Portion glandulaire	73,5
		Portion nerveuse.	85

Substance desséchée	glandulaire	nerveuse
Azote	13,3	12,3
Phosphore.	0,72	0,8

La glande entière desséchée contient : calcium 0,123.

Quelle est la nature des substances élaborées par la glande pituitaire ? quels sont les caractères des hormones hypophysaires, suivant l'expression de Starling ? Nous savons seulement que les principes actifs ne sont pas détruits par l'ébullition, qu'ils dialysent à travers la membrane parcheminée, qu'ils ne sont pas altérés par les agents réducteurs et qu'enfin ils sont, pour la plupart, insolubles dans l'alcool et dans l'éther.

La préparation des extraits hypophysaires, rendue facile par ces diverses propriétés, se fait suivant de multiples procédés. Les physiologistes emploient fréquemment, pour les injections aux animaux, des macérations de glandes fraîches dans l'eau salée physiologique ou dans un mélange à parties égales de glycérine et d'eau salée ; ils font usage du liquide de macération après simple filtration ou après ébullition et filtration ou encore après tyndalisation et filtration. L'hypophyse peut, d'ailleurs, être ingérée à l'état frais, comme le corps thyroïde, etc...

Les extraits secs ont un usage plus répandu, car ils se conservent très longtemps et, surtout, répondent aux besoins de l'opothérapie pratique. Oliver et Schäfer, W. H. Howell écrasent les glandes aussi fortement que possible, étalent la pulpe ainsi obtenue en couche mince, la dessèchent rapidement « dans la chambre à acide sulfurique », puis la pulvérisent avec soin. Schäfer et Herring mettent en œuvre un procédé identique. MM. Hallion et Carrion ont indiqué, en mars 1907, la technique adoptée par eux (1). « On recueille, sur des

(1) HALLION et CARRION, Sur l'essai expérimental de l'extrait opo-

bœufs qui viennent d'être abattus, des glandes hypophysaires en grand nombre; ce dernier point, soit dit en passant, mérite d'être spécifié, car, les organes prélevés étant nombreux, on en tire un extrait où s'effacent par compensation réciproque les différences individuelles d'activité de chacun d'eux. Rapidement, on réduit les hypophyses en pulpe et l'on y ajoute un volume égal d'alcool à 90°. On dessèche ensuite en couche mince, à la température de 38° à 40°. Enfin, on réduit en poudre fine. » Ces auteurs considèrent le poids moyen de l'hypophyse de bœuf fraîche comme étant de 3 gr. 50; 1 gramme de leur extrait sec correspond à 4 gr. 50 de tissu glandulaire frais.

MM. G. Étienne et J. Parisot (1) disent dans leur article de juillet 1908: « L'extrait que nous avons utilisé a été mis à notre disposition par les laboratoires Chaix et préparé de la façon suivante: 1.000 grammes de tissu hypophysaire, représentant 300 hypophyses de bœuf, ont été triturés finement, additionnés en trois macérations successives de 4 litres d'eau salée, filtrés sur gros papier, puis à travers trois épaisseurs de papier fin. On additionne d'éther acétique (200 gr.) pour la conservation pendant l'évaporation dans le vide; l'éther surnage et ne se mêle pas au liquide. Ces 1.000 grammes de tissu glandulaire ont donné, par ce

thérapeutique d'hypophyse. *Société de thérapeutique*, séance du 13 mars 1907.

(1) G. ÉTIENNE et J. PARISOT, Action sur l'appareil cardio-vasculaire des injections répétées d'extrait d'hypophyse. *Archives de Méd. expér. et d'Anat. Pathol.*, n° 4, juillet 1908.

procédé, 12 grammes d'extrait en partie soluble dans la solution isotonique de NaCl. »

M. E. Choay (1) a émis, en juin 1908, les conclusions suivantes :

« 1° Le mode de dessiccation des extraits exerce une influence quelquefois très marquée sur leur activité ;

« 2° Des divers procédés mis en pratique, celui qui consiste à opérer dans le vide ou à froid mérite la préférence ;

« 3° Le procédé de concentration dans le vide et à froid permettant, en raison de la rapidité de l'opération et de l'abaissement de la température, de négliger l'influence modératrice de l'autolyse, est le seul qui fournisse des extraits équivalents aux pulpes. »

A ces techniques, nous pourrions en ajouter beaucoup d'autres. Tous ces extraits sont doués d'une activité contrôlée par l'expérimentation et l'opothérapie, mais, si les effets produits sont de même nature, leur intensité doit certainement varier avec le mode de préparation. Une dose d'un extrait ne correspond pas, comme activité physiologique et thérapeutique, à une même dose d'un autre extrait ; les résultats obtenus ne sont donc pas exactement superposables. Il serait à souhaiter que, suivant le désir exprimé par MM. M. Perrin et P. Jeandelize, les laboratoires préparateurs indiquent non seulement l'équivalence pondérale

(1) E. CHOAY, Influence du mode de préparation sur l'activité des extraits opothérapiques. *Société de thérapeutique*, séance du 24 juin 1908.

Extrait (m grammes) = Organe frais (n grammes).

mais surtout l'équivalence physiologique

Activité de p grammes d'extrait = Activité de q grammes d'organe frais.

La toxicité des produits hypophysaires, comme nous le verrons, est heureusement très faible; en prescrivant un extrait que l'on n'a pas l'habitude de manier, on pêchera plus souvent par insuffisance de dose que par excès.

Les extraits secs sont ingérés soit en poudre, soit en tablettes. Lorsqu'on veut les injecter, on les fait macérer le plus souvent dans une quantité variable de solution salée physiologique. On utilise généralement l'hypophyse de bœuf, à cause de son volume considérable, mais on se sert fréquemment, surtout dans les expériences, de l'hypophyse du veau, du chien, de la chèvre, du chat, etc...

On prépare des extraits de glande totale et des extraits séparés de lobe antérieur et de lobe postérieur. La séparation des lobes antérieur et postérieur est certainement faite de façon différente par chacun des opérateurs, et ceci ne peut qu'augmenter les dissimilitudes qui existent entre les divers produits opothérapiques.

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

CHAPITRE PREMIER

TOXICITÉ DES EXTRAITS HYPOPHYSAIRES

La substance hypophysaire fraîche ou à l'état d'extrait possède une toxicité très faible. Nous allons exposer les diverses opinions émises sur ce sujet, en suivant autant que possible l'ordre chronologique.

MM. Mairet et Bosc publièrent, en 1896, des résultats très intéressants. Des hypophyses de bœuf étaient administrées à des lapins par diverses voies (intra-veineuse, sous-cutanée, péritonéale, stomacale) sous forme d'extrait glycéринé ou de macération glycéринée. Les injections sous-cutanées de liquide pituitaire ne produisirent que des effets très légers, se traduisant à peu près exclusivement par une hyperthermie passagère qui se marquait deux heures environ après l'injection. Les injections intra-péritonéales donnèrent lieu à des symptômes plus accentués. Si l'on fait une injection intra-péritonéale de 12 centimètres cubes (une hypophyse par 20 centimètres cubes) à un lapin de 2.500 grammes, on obtient, suivant ces auteurs, « l'affaissement du train postérieur et le ralentissement de la respiration et du cœur. Un quart d'heure après, le lapin, plus

affaîssé, est étendu de tout son long sur le ventre, la respiration est difficile et saccadée, la température est tombée de $38^{\circ},4$ à 37° ; tendance à la somnolence. Une heure plus tard, la respiration est ralentie et saccadée. Au bout de deux heures, l'affaîssement a disparu et on note seulement, dans la marche, du tremblement des épaules. La température est encore basse : 37° ; la respiration est ralentie, mais calme et régulière; puis, le lapin revient peu à peu à la normale. » A la suite d'une injection intra-veineuse, on observe un myosis très accentué, du ralentissement respiratoire, des battements cardiaques fréquents et énergiques, des mictions claires, de l'affaîssement, de l'apathie et de l'hyperthermie. Enfin, l'injection à haute dose (deux à quatre glandes pituitaires) produit une légère élévation thermique, des troubles gastro-intestinaux, une albuminurie passagère. Les auteurs ajoutent que les ingestions répétées de glande pituitaire n'ont provoqué, chez le chien, l'apparition d'aucun phénomène particulier; les injections sous-cutanées seules ont amené un peu d'amaigrissement et une élévation légère et passagère de la température. MM. Mairé et Bosc disent comme conclusion : « Il nous paraît évident que la pituitaire ne jouit que d'un très faible degré de toxicité. »

MM. Schäfer et Swale Vincent reconnurent en 1899 que les injections sous-cutanées d'extrait pituitaire produisaient, chez de petits mammifères, des symptômes paralytiques analogues à ceux que l'on obtenait avec l'extrait surrénal.

MM. W.-H. Thompson et H.-M. Johnston (1905) firent

ingérer des hypophyses de bœuf à des chiens ; il n'y eut, comme signe anormal apparent, qu'une diminution du poids du corps.

D'après MM. A. Conti et O. Curti (1906), les injections intra-veineuses des extraits de la partie infundibulaire ou nerveuse de l'hypophyse sont très toxiques pour les lapins : la mort surviendrait par asystolie. Les extraits du lobe antérieur ou glandulaire sont beaucoup mieux supportés ; de fortes doses, pourtant, pourraient amener la mort par insuffisance cardiaque lente ou subite.

M. P. Thaon cite, dans sa thèse (1907), plusieurs des résultats obtenus par M. Garnier et par lui, dans leurs recherches sur la toxicité de l'hypophyse et sur la variation de cette toxicité, selon que l'extrait a été préparé depuis un temps plus ou moins long.

« 1° Une hypophyse de vache sacrifiée à 3 heures de l'après-midi (la glande pesant 3 gr. 80) est broyée dans 20 centimètres cubes de sérum physiologique et le tout est, le même jour, à 5 heures, par temps froid, lentement injecté dans la veine auriculaire d'un lapin de 1.875 grammes, qui meurt brusquement trois quarts d'heure plus tard, avec quelques secousses convulsives. On ne trouve rien d'anormal dans les poumons ni dans le cœur ; pas de coagulations dans la veine porte.

« On peut en déduire approximativement que 2 gr. d'hypophyse de vache tuent un kilogramme de lapin.

« 2° Le même jour, dans les mêmes conditions, on prépare, avec deux hypophyses de taureau, un extrait dans le sérum physiologique, aux mêmes proportions.

« Un lapin de 1.950 grammes meurt après en avoir reçu une injection de 12 cmc. 5.

« Rien aux poumons ni au cœur, mais des coagulations dans la veine porte.

« La dose mortelle approximative est ici de 1 gr. 50 par kilogramme.

« 3^e Le même extrait, après 24 heures à la glacière, tue un lapin de 1.900 grammes à la dose de 8 centimètres cubes, sans caillots dans la veine porte. Toxicité: environ 1 gramme par kilogramme.

« Après 48 heures, la toxicité s'est élevée à 0 gr. 31 par kilogramme; il y a des coagulations dans la veine porte.

« Après trois jours, la dose mortelle n'est plus que de 1 gr. 09 par kilogramme. »

MM. I. Salvioli et A. Carraro (1907), après de nombreuses expériences chez des chiens, des lapins, des chats, affirment que les extraits hypophysaires ne possèdent pas un degré de toxicité capable de mettre en danger sérieux la vie de l'animal, alors même qu'ils sont injectés à très forte dose. L'extrait de lobe glandulaire peut être introduit dans les veines impunément, même en quantité considérable. Le lobe nerveux possède un certain degré de toxicité; après les injections, les animaux deviennent apathiques, somnolents, ne réagissent pas à la menace, se tiennent mal sur leurs pattes; tous ces phénomènes disparaissent rapidement.

M. A. Carraro reprit cette étude (1908). Il prépara ses extraits en pilant dans un mortier, avec de la poudre de verre, des lobes postérieurs d'hypophyse de

bœuf et en ajoutant, à cette pulpe, de la solution salée physiologique (4 centimètres cubes par lobe postérieur). Ce mélange était bouilli, puis filtré dans un appareil stérilisé.

M. A. Carraro traita dix lapins d'un poids supérieur à 1.500 grammes : 6 reçurent des injections intra-veineuses ; 2 autres, des injections sous-cutanées ; 2 autres enfin, des injections intra-péritonéales.

1° Injections intra-veineuses : six lapins.

Lapin n° 1, 0 cmc. 5 d'extrait chaque jour pendant 23 jours consécutifs.

Lapin n° 2, 1 centimètre cube d'extrait chaque jour pendant 23 jours consécutifs.

Lapin n° 3, 1 cmc. 5 d'extrait chaque jour pendant 29 jours consécutifs.

Lapin n° 4, 2 centimètres cubes d'extrait chaque jour pendant 25 jours consécutifs.

Lapin n° 5, 2 centimètres cubes d'extrait chaque jour pendant 45 jours consécutifs.

Lapin n° 6, 2 centimètres cubes d'extrait chaque jour pendant 45 jours consécutifs.

2° Injections sous-cutanées : deux lapins.

Lapin n° 7, 3 centimètres cubes d'extrait chaque jour pendant 30 jours consécutifs.

Lapin n° 8, 3 centimètres cubes d'extrait chaque jour pendant 30 jours consécutifs.

3° *Injections intra-péritonéales* : deux lapins.

Lapin n° 9, 3 centimètres cubes d'extrait chaque jour pendant 30 jours consécutifs.

Lapin n° 10, 3 centimètres cubes d'extrait chaque jour pendant 30 jours consécutifs.

Deux lapins reçurent des injections intra-veineuses plus fortes : 3 à 4 centimètres cubes ; le premier mourut après la première injection et le deuxième, après la troisième injection.

Les animaux qui furent soumis à la méthode intra-veineuse présentèrent, avec une certaine fréquence, à la suite des injections : de la dyspnée, des convulsions accompagnées parfois d'émission d'urine et de matière fécale ; M. A. Carraro vit apparaître habituellement cet état d'engourdissement caractéristique décrit auparavant par MM. I. Salvioli et par lui. Les injections sous-cutanées et intra-péritonéales donnèrent lieu à des symptômes analogues, mais très atténués. Tous ces lapins présentèrent une diminution de poids plus ou moins considérable ; on trouva fréquemment, à la période ultime, une quantité assez notable d'albumine.

Les résultats obtenus par M. A. Carraro semblent établir qu'une dose d'extrait correspondant à un lobe postérieur environ d'hypophyse fraîche de bœuf, est capable d'amener rapidement la mort d'un lapin, lorsqu'on l'injecte dans les veines. Par contre, on peut injecter chaque jour, pendant une très longue période, un demi-lobe postérieur par la voie veineuse ou trois

quarts de lobe postérieur par la voie sous-cutanée ou intra-péritonéale, en ne produisant que des troubles généraux peu marqués.

M. F. Masay (1908) est persuadé que l'hypophyse est douée d'une toxicité propre très considérable, cette toxicité étant plus forte pour la glande pituitaire des animaux jeunes que pour celle des animaux adultes. Il a constaté que, « tant que la dose injectée à un cobaye dépassait deux hypophyses de chien par injection, la mort arrivait quasi fatalement. La dose de deux hypophyses était même souvent dangereuse et mal tolérée. Avec une hypophyse par injection, nous pouvions, dit M. Masay, répéter la dose 5 ou 6 fois, avec intervalle de deux jours, sans observer autre chose qu'un amaigrissement assez considérable. Il y avait manifestement une accoutumance au poison. En effet, une forte dose était beaucoup plus facilement tolérée, quand on avait commencé par donner de petites doses ».

MM. G. Étienne et J. Parisot (1908), dans leurs recherches sur la toxicité de la substance hypophysaire, ont employé un extrait dont 12 grammes représentaient 1.000 grammes de tissu hypophysaire frais (300 hypophyses de bœuf). Cet extrait fut injecté à des lapins par la voie intra-veineuse ; pour chaque injection « on préparait extemporanément une solution constituée de la façon suivante :

Solution NaCl (9 / 1000)	1 centimètre cube
Extrait hypophysaire	0 gr. 0183

telle que 2 centimètres cubes contenant 0,0366 d'extrait correspondaient à la valeur de 3 gr. 40 de tissu hypophysaire, c'est-à-dire environ à une hypophyse de bœuf ». Cette solution fut injectée tous les deux, trois ou quatre jours, à des doses variables de 1 centimètre cube au minimum, chiffre de début, à 6 et 7 centimètres cubes au maximum pour les dernières injections. Voici ce que MM. G. Étienne et J. Parisot ont constaté: « D'une façon constante, après chaque injection d'extrait hypophysaire, mais à des degrés plus ou moins accentués suivant les doses, l'animal présente une diminution de réaction aux excitations, une torpeur considérable pouvant aller jusqu'au sommeil vers la quatrième ou la cinquième minute; en même temps, nous avons pu noter un certain degré de dyspnée, d'ailleurs passagère, et une augmentation dans la force des pulsations cardiaques nettement manifeste à la palpation thoracique.

Ces différents symptômes, très accentués au début, même à la suite de doses minimales (1 à 2 centimètres cubes de notre solution), se sont notablement amendés par la suite; c'est ainsi qu'ils ont fréquemment fait défaut dans les derniers temps de nos recherches, alors même que les doses injectées étaient considérables (6 centimètres cubes, c'est-à-dire la valeur de trois hypophyses de bœuf). L'accoutumance à l'extrait hypophysaire a donc été très certaine.

Nous avons également noté l'établissement d'une polyurie très appréciable, qui a persisté, pour chaque animal, pendant toute la période expérimentale

A côté de ces accidents habituels et bénins, prennent place des phénomènes plus graves qui, dans deux cas, ont entraîné la mort. Consécutivement à une injection (dans un laps de temps variant de 5 à 10 minutes après celle-ci), l'animal présente de l'agitation, bondit plusieurs fois, tombe sur le côté en même temps qu'apparaissent des mouvements convulsifs. On constate de la dyspnée, de la parésie du train postérieur, et, dans un cas, une écume sanglante a été rendue par l'animal ; un état syncopal s'établit et fut suivi deux fois de la mort de l'animal ; ces mêmes accidents ont été signalés par différents auteurs, par Josué, Gouget, Josserand, Scheidernaudel, Orłowsky, etc., consécutivement à l'injection intra-veineuse d'adrénaline ; nous-même avons perdu trois animaux dans des conditions absolument identiques, après l'injection intra-veineuse de trois gouttes d'adrénaline au millième. Nous avons pu ainsi nous rendre compte que ces accidents, qu'ils soient consécutifs à l'injection d'extrait d'hypophyse ou à celle d'adrénaline, sont en tous points comparables ; les lésions constatées dans ces cas, à l'autopsie des animaux, sont également superposables : œdème pulmonaire, spume rosée (sanglante dans un cas) remplissant la trachée, congestion des organes. Nous croyons qu'il faut faire intervenir dans la pathogénie de ces accidents (qu'ils soient produits par l'adrénaline ou par l'extrait d'hypophyse) la toxicité de la substance injectée, son influence hypertensive et paralysante.

Ces accidents mortels, malgré l'accoutumance observée généralement, se sont produits après la 14^e in-

jection (40^e jour) et après la 40^e injection (105^e jour). Ajoutons cependant que, plusieurs fois, les animaux ont survécu à ces symptômes graves et sont sortis de leur état syncopal.

Mon maître M. L. Rénon et moi, désireux de contrôler, chez les animaux, les effets des diverses glandes vasculaires sanguines, expérimentons sur les lapins, depuis 1906, l'action des extraits d'hypophyse, de surrénale, d'ovaire, de thyroïde. Afin de nous rapprocher, autant que possible, de la méthode opothérapique habituelle et d'obtenir un mode de dosage précis, nous employons les injections intra-péritonéales. Nous utilisons l'extrait hypophysaire total préparé suivant la méthode de MM. Hallion et Carrion (voir première partie, chapitre II). Une glande fraîche de bœuf correspond à 0 gr. 80 environ de cet extrait. Nous avons également mis en œuvre les extraits secs de lobe antérieur et de lobe postérieur ; un lobe antérieur frais est représenté par 0 gr. 67 d'extrait et un lobe postérieur, par 0 gr. 13. Nous faisons macérer à froid ces extraits pendant 5 à 7 heures, dans trente-cinq fois leur poids de solution salée physiologique (7,5/1.000). Nous obtenons ainsi des liquides ayant la valeur moyenne suivante :

Une glande fraîche de bœuf = 0 gr. 80 d'extrait sec total = 28 centimètres cubes.

Un lobe antérieur frais = 0 gr. 67 d'extrait sec = 23 cmc. 45.

Un lobe postérieur frais = 0 gr. 13 d'extrait sec = 4 cmc. 55.

Ce liquide de macération est filtré, puis injecté très

lentement dans la cavité péritonéale. Toutes ces opérations se font avec la plus grande asepsie.

Nous avons traité 20 lapins par l'extrait total, 5 par l'extrait de lobe antérieur et 10 par l'extrait de lobe postérieur. Le poids de nos animaux oscillait entre 2 kilogrammes et 2 kgr. 800. Les injections étaient faites tous les deux jours, pendant des périodes de longueur variable. Certains animaux furent sacrifiés après quinze jours à deux ou trois mois de traitement ; d'autres furent soumis à deux séries d'injections d'une durée de trois mois chacune, avec intervalle de deux mois ; quatre enfin reçurent de la macération d'extrait total (2 avec doses faibles et 2 avec doses moyennes) durant 14 mois : cette cure ne présenta que deux mois de repos, au moment des vacances.

Les lapins furent divisés en plusieurs séries.

I. *Extrait total.*

Série 1 : injections faibles : 2 à 8 centimètres cubes.

Série 2 : injections moyennes : 10 à 15 centimètres cubes.

Série 3 : injections fortes : 30 à 40 centimètres cubes.

Série 4 : injections à dose croissante : 2 à 40 centimètres cubes.

II. *Extrait de lobe antérieur.*

Même distribution.

III. *Extrait de lobe postérieur.*

Série 1 : injection faibles ; 2 à 4 centimètres cubes.

Série 2 : injections moyennes : 8 à 15 centimètres cubes.

Série 3 : injections fortes : 20 à 25 centimètres cubes.

Les effets immédiats de ces injections varient avec chacun des produits. Après une injection même faible d'extrait hypophysaire total, les animaux se couchent, s'étalent, urinent abondamment, puis, restent inertes et somnolents pendant de longues heures ; leur respiration s'accélère violemment, leur pouls devient plus ample et plus fréquent. Une certaine accoutumance s'établit plus ou moins vite pour les faibles doses, mais, quand la quantité employée dépasse 10 centimètres cubes, ces différents effets ne s'atténuent pas à la longue d'une façon sensible, quel que soit le nombre des injections déjà supportées par l'animal. L'extrait de lobe postérieur a une action analogue, mais plus marquée ; les injections fortes (20 à 25 centimètres cubes) provoquent une parésie prolongée des pattes postérieures ; dans certains cas, une période d'agitation violente précède la période de prostration. Quant au lobe antérieur, ses effets sont beaucoup moins manifestes ; on ne constate qu'un peu d'inertie et de somnolence. Je me hâte d'ajouter que des lapins témoins reçurent des quantités égales de sérum artificiel pur et ne présentèrent aucun de ces phénomènes.

Trois animaux moururent presque subitement : le premier, trois jours après une injection de 4 centimètres cubes d'extrait total ; le deuxième, un jour après la huitième injection de 12 centimètres cubes d'extrait total ; le troisième, dix-huit heures après la troisième injection de 10 centimètres cubes d'extrait de lobe postérieur. On trouva, à l'autopsie de ces trois lapins, de

l'œdème pulmonaire et de la congestion généralisée.

Les autres animaux présentèrent habituellement des variations de poids que l'on peut ainsi schématiser : baisse de poids (150 à 200 grammes), puis, état stationnaire, enfin augmentation progressive pour atteindre le chiffre initial. Dans les traitements très prolongés, le poids terminal fut le plus souvent nettement supérieur au poids primitif; les quatre lapins à qui l'on fit des injections d'extrait total pendant 14 mois, avaient augmenté de 500 à 1.000 grammes et, fait important, étaient très gras.

Tous ces lapins furent sacrifiés suivant le programme exposé précédemment. Nous décrirons les lésions de leurs organes dans un des chapitres suivants.

En résumé, exception étant faite pour les accidents passagers consécutifs aux injections, 18 lapins sur 20, d'un poids de 2 kilogrammes à 2 kgr. 800, supportèrent sans trouble général apparent, un traitement prolongé par les injections intra-péritonéales d'extrait total hypophysaire (dose maxima : 1 gr. 14 d'extrait sec = 1 glande et demie). Neuf lapins sur 10 résistèrent de même façon à l'extrait de lobe postérieur (dose maxima : 0 gr. 71 d'extrait sec = 5 lobes et demi). Tous les animaux soumis à l'extrait de lobe antérieur survécurent (dose maxima : 1 gr. 14 d'extrait sec = 1 lobe antérieur 7).

Les extraits hypophysaires, employés en injections intra-péritonéales chez les lapins, suivant les chiffres indiqués par nous, ont, par conséquent, une toxicité très faible; l'extrait de lobe antérieur a même une in-

nocuité presque absolue, en apparence du moins. Nous ferons remarquer dès maintenant que nous n'avons jamais dépassé ces doses dans l'usage thérapeutique.

MM. L. Hallion et L. Alquier (1908) ont fait ingérer à des lapins un extrait sec analogue à celui que nous avons utilisé (extrait total d'hypophyse de bœuf). L'animal recevait chaque jour la quantité voulue de poudre d'hypophyse mêlée à un peu de son et, après qu'il l'avait totalement ingérée, on lui servait son repas habituel. Quatre animaux ont été ainsi traités.

Le n° 1 a reçu :	0 gr. 05	par jour pendant	9 mois.
Le n° 2 —	0 gr. 05	—	13 —
Le n° 3 —	0 gr. 10	—	9 —
Le n° 4 —	0 gr. 20	—	3 —
	puis : 0 gr. 40	—	10 —

Les n°s 1, 3 et 4 sont morts spontanément, sans avoir présenté des troubles morbides bien évidents ; le n° 2 a été sacrifié.

MM. L. Hallion et L. Alquier ont eu, sans aucun doute, une mortalité supérieure à celle que nous avons obtenue ; mais ces auteurs firent ingérer chaque jour, pendant 9 mois et plus, des quantités d'extrait oscillant entre 0 gr. 05 et 0 gr. 40, alors que les 4 animaux soumis par nous aux injections intra-péritonéales faibles et moyennes, ne recevaient que 0 gr. 10 à 0 gr. 30 au maximum, tous les deux ou trois jours. Les résultats de MM. L. Hallion et L. Alquier établissent que des lapins peuvent absorber quotidiennement pendant

de très longues périodes, des doses d'extrait total hypophysaire relativement considérables (0 gr. 40 d'extrait sec = une demi-glande fraîche de bœuf).

M. C. J. Urechia (1908) a mis en œuvre des quantités d'extrait bien supérieures à celles que nous avons injectées. Voici ce qu'il écrit à ce sujet : « J'ai employé la glande fraîche de bœuf que j'ai tyndalisée dans quatre fois son poids de sérum artificiel. J'ai injecté dans le péritoine de chiens pesant de 7 à 8 kilogrammes, une dose d'extrait correspondant à 10 glandes. Mes animaux n'ont pas réagi pendant le premier jour. Ce n'est qu'après deux ou trois jours qu'ils ont commencé à être indisposés, tristes, et à maigrir d'une manière évidente, quoique l'appétit fût conservé. Après sept jours, j'ai pratiqué une nouvelle injection avec l'extrait de 10 glandes dans le péritoine d'un autre chien. Le lendemain, j'ai trouvé les animaux couchés par terre, avec le pouls accéléré, les battements du cœur assez forts, avec polypnée, mictions fréquentes, salivation abondante et refroidissement progressif aboutissant à la mort. A l'autopsie, je n'ai trouvé aucune suppuration dans le péritoine. De mes expériences, il résulte que l'extrait hypophysaire à la dose de 20 et de 15 glandes de bœuf en injection intra-péritonéale chez les chiens, est toxique et amène la mort des animaux dans l'espace de huit à neuf jours. » M. C. J. Urechia ajoute qu'il a employé des doses massives, avec l'intention de compléter les résultats obtenus par nous.

Ces travaux montrent d'une façon indiscutable com-

bien est minime la toxicité de la substance hypophysaire fraîche ou à l'état d'extrait, même quand on l'injecte par la voie intra-veineuse. Tous les auteurs et nous-mêmes avons été frappés par la différence qui existe à ce point de vue entre la surrénale et l'hypophyse. Les effets nocifs des extraits surrénaux et de l'adrénaline sont trop connus pour que nous les énumérions ; pour l'hypophyse comme pour la surrénale, les accidents semblent dus à la toxicité proprement dite et à la propriété hypertensive.

Il est évident que les doses considérables de substance hypophysaire sont dangereuses et peuvent amener la mort de l'animal, mais les doses moyennes et faibles, celles que l'on utilise en physiologie et en thérapeutique, n'exposent pas à de graves complications. La substance hypophysaire fraîche est-elle plus toxique que les extraits ? Certains faits semblent le prouver. Quoi qu'il en soit, on n'a pas encore établi d'une façon nette quelles sont les quantités de substance fraîche et d'extrait nécessaires pour tuer 1 kilogramme de lapin ou de chien : les expériences de MM. Garnier et P. Thaon et de M. C. J. Urechia ne sont pas assez nombreuses.

Nous retrouvons ici l'antagonisme qui sépare le lobe antérieur du lobe postérieur. On peut administrer presque impunément le lobe antérieur par n'importe quelle voie ; la toxicité de la substance hypophysaire semble appartenir entièrement ou presque entièrement au lobe postérieur.

CHAPITRE II

ACTION DE L'HYPOPHYSE ET DE SES EXTRAITS SUR LES VAISSEAUX ET SUR LE CŒUR

L'hypophyse élabore des substances qui modifient et règlent le fonctionnement des vaisseaux et du cœur; à côté de ce rôle chimique, MM. de Cyon, F. Masay, etc., ont voulu établir un rôle mécanique. Utilisant les expressions de M. de Cyon, nous étudierons successivement la fonction chimique et la fonction mécanique de la glande pituitaire, au point de vue circulatoire.

§ 1. — **Fonction chimique circulatoire de l'hypophyse.**

Exposer la fonction chimique circulatoire de l'hypophyse, c'est faire connaître les effets des extraits pituitaires sur les vaisseaux et sur le cœur; aussi donnerons-nous à ce paragraphe toute l'étendue qu'il mérite.

MM. Oliver et Schäfer, en 1895, constatèrent que les injections intra-veineuses d'extrait aqueux ou glycéro-alcoolique de glande pituitaire provoquaient une élévation

remarquable de la pression artérielle. Cette augmentation s'effectuait plus lentement qu'avec l'extrait surrénal, la tension atteignait un niveau moins élevé, mais se maintenait plus longtemps au-dessus du chiffre primitif.

M. Szymonowicz, après ces auteurs, n'obtint qu'une légère diminution de la pression artérielle avec augmentation du nombre des battements.

M. Howell voulut déterminer l'action du lobe antérieur ou glandulaire et celle du lobe postérieur (appelé par lui corps infundibulaire). Il employa habituellement les extraits secs de ces lobes; dans certains cas pourtant, il fit des extraits glycerinés avec du tissu frais. Il prépara ces produits avec des hypophyses de chien, et, parfois, des hypophyses de mouton. Les liquides de macération furent injectés à des chiens soit dans la veine jugulaire, soit dans la veine fémorale. L'injection d'extrait de lobe antérieur a presque toujours des effets négatifs; on a très rarement une modification minime et fugitive de la pression artérielle. L'action du lobe postérieur est très manifeste. Lorsque les pneumogastriques sont intacts, on a généralement le courbe suivante: cinq à dix secondes après le début de l'injection, la pression s'élève d'une façon variable, puis baisse rapidement; pendant cette période, les battements cardiaques diminuent légèrement de nombre et paraissent plus faibles. La durée de cette chute oscille entre quelques secondes et une minute. Puis, la pression artérielle monte lentement, le pouls se ralentit, devient plus ample, le

maximum de pression coïncidant souvent avec le maximum de ralentissement du pouls. Enfin, pression et pouls reviennent lentement à la normale; l'hypertension et le ralentissement occupent une période plus longue que dans le cas de l'extrait surrénal: 20 minutes et même une demi-heure. Le ralentissement du cœur survient un peu après la modification de la pression. Lorsqu'une première injection est suivie d'une ou plusieurs autres, les résultats sont ordinairement moins marqués et peuvent même manquer; il faut tenir compte en cette circonstance et de l'intervalle qui sépare les injections et de la dose employée. On voit s'établir, dit M. Howell, une véritable immunité. Si les pneumogastriques sont coupés ou si l'animal en expérience est sous l'influence de l'atropine, la pression s'élève beaucoup plus, les pulsations deviennent très amples, mais le ralentissement du cœur est moins marqué.

M. Ch. Livon range l'hypophyse parmi les glandes hypertensives. L'injection intra-veineuse d'extrait pituitaire donne assez rapidement, d'après lui, une hypertension notable avec ralentissement des battements et, généralement, augmentation de la pulsion cardiaque. Si l'on a fait préalablement une double vagotomie, l'hypertension se produit, mais sans ralentissement des battements et sans augmentation marquée de l'impulsion. L'excitation des pneumogastriques n'a pas d'influence appréciable sur la courbe de pression d'un animal à qui l'on vient d'injecter de l'extrait hypophysaire.

MM. Schäfer et Swale Vincent constatent que l'extrait hypophysaire contient deux substances : une substance hypertensive et une substance hypotensive. La substance hypertensive est soluble dans la solution salée, et insoluble dans l'alcool absolu et l'éther ; la substance hypotensive est soluble dans la solution salée, dans l'alcool absolu et dans l'éther. Ces deux substances sont dialysables et ne sont pas détruites par l'ébullition. L'injection intra-veineuse d'extrait hypophysaire produit une élévation de pression très notable, avec ou sans ralentissement du cœur. Si l'on fait une deuxième injection peu après la première, on obtient d'abord une chute, puis la pression se relève pour ne dépasser que faiblement le niveau initial. Une troisième injection provoque une nouvelle chute, et la pression ne remonte à la normale que très lentement. L'immunité qui s'établit promptement pour le principe hypertenseur, n'est pas valable pour le principe dépresseur ; l'action de la substance hypotensive est éphémère et peut être reproduite à de courts intervalles. La figure 1, établie d'après les courbes de MM. Schäfer et Swale Vincent, montre nettement les divers phénomènes décrits par ces auteurs. MM. Schäfer et Swale Vincent, en opérant sur le chat, n'ont pas enregistré une chute de pression immédiatement après la première injection, alors que M. Howell avait signalé ce fait, après expérimentation sur des chiens.

L'élévation de pression se produit chez les animaux dont on a coupé les pneumogastriques ou auxquels on

a fait préalablement une injection d'atropine ; l'hypertension est même plus considérable dans ces cas. Le principe dépresseur donne une courbe analogue à celle de la choline, mais, si l'atropine empêche cette dernière substance de manifester son action, elle ne modifie en rien les effets de l'extrait hypophysaire hypotenseur. L'extrait pituitaire dépresseur se prépare de

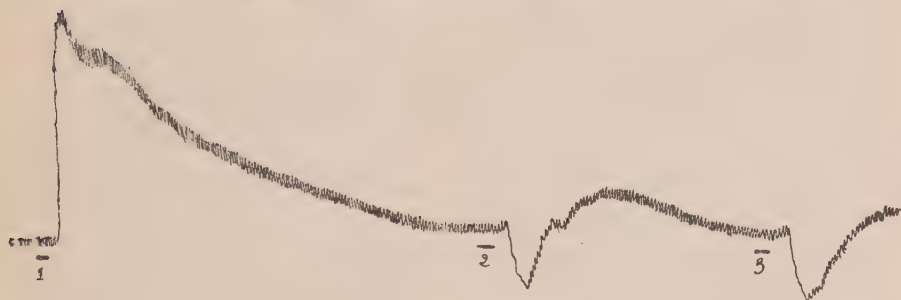


FIG. 1. — Courbe de Schäfer et S. Vincent : en 1, première injection de macération de lobe postérieur ; en 2 et 3, deuxième et troisième injections.

a manière suivante : on dessèche le lobe postérieur, on le traite par l'alcool absolu, on filtre, enfin on évapore l'alcool. Le résidu est traité par l'éther, on filtre, on évapore l'éther. Ce dernier résidu est alors dissous dans une solution saline normale. En injectant cette solution dans les veines, on provoque une chute accentuée de la pression, sans élévation, soit avant, soit après cette chute. Les principes hypertenseur et dépresseur étudiés par MM. Schäfer et S. Vincent proviennent tous les deux du lobe postérieur de l'hypophyse.

MM. A. Osborne et Swale Vincent remarquent que la substance cérébrale a un effet hypotenseur tout à

fait identique à celui du principe dépresseur pituitaire, et se demandent s'il ne faut pas attribuer la propriété hypotensive de l'hypophyse au tissu nerveux du lobe postérieur.

M. de Cyon est persuadé que l'hypophyse produit plusieurs substances actives ; l'une (hypophysine) agit tout particulièrement sur la force et le nombre des battements du cœur, l'autre impressionne surtout les vaso-constricteurs. L'hypophysine, qui est probablement une combinaison organique de phosphore, augmente considérablement la force des battements du cœur et produit un notable ralentissement rarement précédé d'une accélération passagère ; ce ralentissement est accompagné par une élévation de la pression sanguine. Les pulsations provoquées par les extraits d'hypophyse, surtout par ceux qui ont été préparés à la température d'ébullition, ont le caractère des contractions renforcées ; elles persistent souvent 5 à 15 minutes. Ces pulsations ont une tendance à se manifester par séries (série hypophysaire) dont chacune dure 60 à 100 secondes et plus ; ces séries sont interrompues par des pulsations normales ou de petites pulsations accélérées. Les excitations et la section des pneumogastriques ne peuvent pas empêcher ces séries de se produire, ni même les interrompre. L'atropine ne parvient pas toujours à interrompre une série produite par l'extrait hypophysaire ; quand l'introduction préalable de la substance hypophysaire a empêché l'action paralysante de l'atropine sur les pneumogastriques, l'influence de ce poison peut néanmoins modifier le caractère des

contractions renforcées, en les interrompant par des pulsations accélérées ou en diminuant leur amplitude et en les rendant trop fréquentes pour qu'elles puissent conserver le caractère des pulsations renforcées. Souvent, dans ces cas, les pulsations ont l'aspect du pouls bigéminé. L'excitation des nerfs accélérateurs parvient à interrompre les séries par des pulsations accélérées. L'excitation d'un nerf cardiaque quelconque provoque fréquemment une nouvelle série de ces pulsations.

Les extraits préparés à 38 ou 40° produisent rarement de telles séries. Plus souvent, la courbe de pression légèrement augmentée présente des oscillations périodiques dans le genre de celles que Traube a décrites. Les pulsations renforcées atteignent leur maximum au point culminant de ces oscillations et déclinent dans la partie descendante de la courbe.

M. Silvestrini emploie le lobe postérieur trituré dans une solution aqueuse de chlorure de sodium à 0,75 p. 100 (3 centimètres cubes par lobe postérieur). La courbe qu'il obtient avec des doses moyennes est la



FIG.2. — Courbe de Silvestrini (injection d'extrait de lobe postérieur).

suivante (figure 2) : après une légère élévation de la

pression pendant laquelle les pulsations deviennent plus fortes, se produit un abaissement considérable avec effacement presque complet des systoles cardiaques, puis la pression s'élève avec une lenteur relative pour dépasser la normale et les pulsations diminuent de nombre et s'amplifient.

Ces effets se produisent, même après section préalable des pneumogastriques. En utilisant de petites doses et, surtout, en faisant usage des injections sous-cutanées, on n'a souvent qu'une action hypertensive. La légère élévation immédiatement consécutive à l'injection manquerait assez fréquemment. L'extrait de lobe antérieur n'a aucune action sur la pression artérielle ; les propriétés physiologiques appartiennent non au lobe postérieur proprement dit mais au feuillet paraneveux.

MM. Garnier et P. Thaon ont utilisé des hypophyses de bœuf à l'état frais. Chacun des lobes de la glande était coupé en morceaux très fins et mis à macérer dans de l'eau salée physiologique ; la macération était laissée dans un endroit frais. Le lendemain, après seize à vingt heures, le liquide était filtré sur papier et injecté au lapin. Dans certains cas, les morceaux de glande qui avaient macéré, étaient pressés sur un linge et le liquide ainsi extrait était joint à celui de la macération et filtré. Une seule fois, les auteurs ont procédé un peu différemment : les glandes furent broyées dans un mortier avec du sable stérilisé au moment même où on les apportait au laboratoire ; on ajouta du sérum physiologique au produit de broyage et le liquide obtenu

fut filtré et injecté immédiatement, c'est-à-dire le jour même où l'animal avait été abattu : les résultats obtenus ne furent pas différents de ceux qu'avait donnés la macération.

MM. Garnier et P. Thaon ne signalent dans tous leurs cas aucune modification respiratoire importante. L'injection de l'extrait du lobe antérieur n'est suivie d'aucun effet. Avec le lobe postérieur, au contraire, on



FIG. 3. — Courbe de Garnier et P. Thaon; en 1, injection d'extrait de lobe postérieur.

observe des modifications importantes du régime circulatoire (fig. 3).

« Dès le moment où l'injection est faite, la pression artérielle monte légèrement; elle s'élève de 1 à 2 centimètres et passe ainsi par exemple de 10 cm. 6 à 13 cm. 2; cette élévation se fait toujours rapidement en quatre à cinq secondes; parfois, la montée est un peu moins brusque et dure dix à douze secondes. Pendant quelques secondes, elle se maintient au niveau atteint; les battements cardiaques deviennent alors plus amples et plus rares; mais cette phase est à peine commencée que, brusquement, la ligne du tracé descend; en douze secondes, dans le tracé rapporté (fig. 3), elle s'abaisse de 13 cm. 2 à 5 cm. 6; parfois, l'abaissement est moins prononcé et, au lieu d'être de

7 cm. 6 comme dans ce cas, il ne dépasse pas 3 cm. 2. Cette ligne de descente est à peine ondulée; les systoles cardiaques sont à peu près invisibles. Mais la pression ne reste pas longtemps aussi basse; elle se relève bientôt et monte lentement jusqu'à ce qu'elle atteigne le niveau antérieurement obtenu qu'elle dépasse même parfois de 4 à 6 millimètres. Cette montée est toujours beaucoup plus lente que la descente; elle n'a duré que 19 secondes sur le tracé figuré, mais elle se prolonge parfois pendant plus d'une minute.

« A mesure que la ligne monte, les pulsations deviennent plus amples; en même temps, le cœur se ralentit et les battements s'espacent. Sur le tracé qui sert d'exemple, on comptait 210 pulsations à la minute avant l'injection; on n'en trouve plus que 80 après, au moment où la pression artérielle s'est relevée pour la seconde fois. Parfois les pulsations se groupent par séries de trois à quatre séparées par un battement plus faible ou par un crochet dû à un abaissement momentané de la pression. Le cœur continue à battre suivant ce rythme spécial pendant plusieurs minutes, puis les pulsations diminuent d'amplitude et, peu à peu, le pouls redevient normal. On peut faire alors une nouvelle injection, les mêmes phénomènes se reproduisent; il ne semble pas qu'il y ait d'accoutumance. »

Cette courbe correspond à une dose moyenne : $1/5$ de lobe environ. Avec une dose plus faible, la pression monte d'une quantité peu élevée, les pulsations se ralentissent et deviennent très amples; il ne se produit aucun abaissement. Avec des doses plus fortes,

l'abaissement secondaire de la pression se prolonge plus longtemps.

D'après MM. Garnier et P. Thaon, si la section d'un seul pneumogastrique ne modifie nullement l'action de l'extrait hypophysaire, celle des deux vagues rend l'injection à peu près inactive; l'intégrité des pneumogastriques est nécessaire pour que l'extrait hypophysaire produise tous ses effets.

MM. Hallion et Carrion emploient l'extrait hypophysaire préparé, suivant la méthode indiquée par eux, à une température de 38 à 40° (voir 1^{re} partie, chapitre II) et conservé à l'état de poudre sèche; ils le mettent à macérer à froid dans 20 à 40 fois son poids d'eau salée physiologique. On injecte à un chien, par une veine, avec une grande lenteur, le liquide de macération, à raison de 5 à 20 centièmes de centimètre cube par kilogramme d'animal, doses très suffisantes bien qu'elles correspondent seulement à 3 à 10 milligrammes de l'extrait sec employé. Ce chien fournit, par l'intermédiaire d'un manomètre enregistreur, le tracé de sa pression artérielle; des pléthysmographes variés indiquent, en outre, les variations vaso-motrices qui se produisent dans des territoires divers (reins, muqueuse nasale, corps thyroïde). L'expérience donne des résultats très nets et caractéristiques. La pression artérielle ne tarde pas à s'élever au-dessus de son niveau antérieur; en même temps, le pouls devient à la fois plus ample et plus lent. Le corps thyroïde subit une vasoconstriction intense; le rein se resserre d'abord, ce qui traduit un resserrement de ses vaisseaux, mais ce phé-

nomène initial dure peu, il est suivi par une vaso-dilatation de bien plus longue durée. Les auteurs ajoutent que la macération éthérée ou alcoolique de la poudre sèche d'hypophyse, à l'encontre de la macération aqueuse, ne se charge pas d'une proportion sensible de la substance active qui est en cause dans ces divers résultats. Le pouvoir hypertensif se concentre dans le lobe postérieur ; l'extrait de ce lobe est donc beaucoup plus actif, à égalité de poids, que l'extrait global, du moins au point de vue de son action sur le système circulatoire.

M. Hallion (qui fait, en ce moment, au Collège de France, un cours sur les glandes à sécrétion interne), a bien voulu m'autoriser à reproduire plusieurs tracés obtenus par lui dans ses expériences : tous ces tracés sont connus, mais deux d'entre eux sont encore inédits. M. Hallion a eu l'extrême obligeance de joindre à ces graphiques des légendes explicatives rédigées par lui ; cela me permettra d'exposer son opinion sans la dénaturer. Je renouvelle à M. Hallion l'expression de ma profonde reconnaissance pour cette nouvelle marque de sympathie.

Ces planches mettent en relief l'action spécifique des extraits d'hypophyse, de thyroïde, d'ovaire, sur la circulation, sur le rein, le corps thyroïde, etc.

PLANCHE I

Expérience de M. Hallion, 12 mars 1907.

Les tracés représentent de haut en bas :

1° *Le temps.* — Chaque hachure correspond à une seconde. A 3 h. 2, on pratique une injection d'extrait d'hypophyse (macération filtrée de 1 gramme d'extrait sec d'hypophyse de bœuf dans 20 grammes d'eau salée physiologique, pendant un temps trop court pour réaliser un épuisement complet). L'injection est de 1 cc. 2 et dure environ une demi-minute. L'inscription par fragments successifs est prise pendant 37 minutes.

2° *Le volume de la muqueuse nasale.* — La cavité d'une fosse nasale complètement close est en communication avec un tambour de Marey. Les diminutions d'épaisseur (vaso-constriction) de la muqueuse entraînent une augmentation du volume d'air inclus dans la fosse nasale et par suite un appel d'air qui se traduit par un abaissement de la courbe.

3° *Le volume d'un lobe du corps thyroïde,* enfermé dans un pléthysmographe. — L'inscription est obtenue à l'aide du procédé « à relai amplificateur » de Hallion.

4° *Le volume d'un rein.* — Pléthysmographe de Hallion et Comte.

5° *La pression artérielle fémorale.* — Manomètre de François-Frank.

Résultats principaux. — 1° Dans un premier temps, la pression artérielle moyenne s'élève, les pulsations augmentent d'amplitude et diminuent de nombre. Avec ce phénomène coïncide une vaso-constriction dans tous les organes explorés.

2° Cette vaso-constriction initiale est relativement courte dans la muqueuse nasale ; elle est plus prolongée dans le rein, elle est très persistante dans le corps thyroïde.

Dans le rein, elle est suivie d'une vaso-dilatation secondaire prolongée qui atteint son maximum au moment où la pression artérielle moyenne est revenue à son taux primitif.

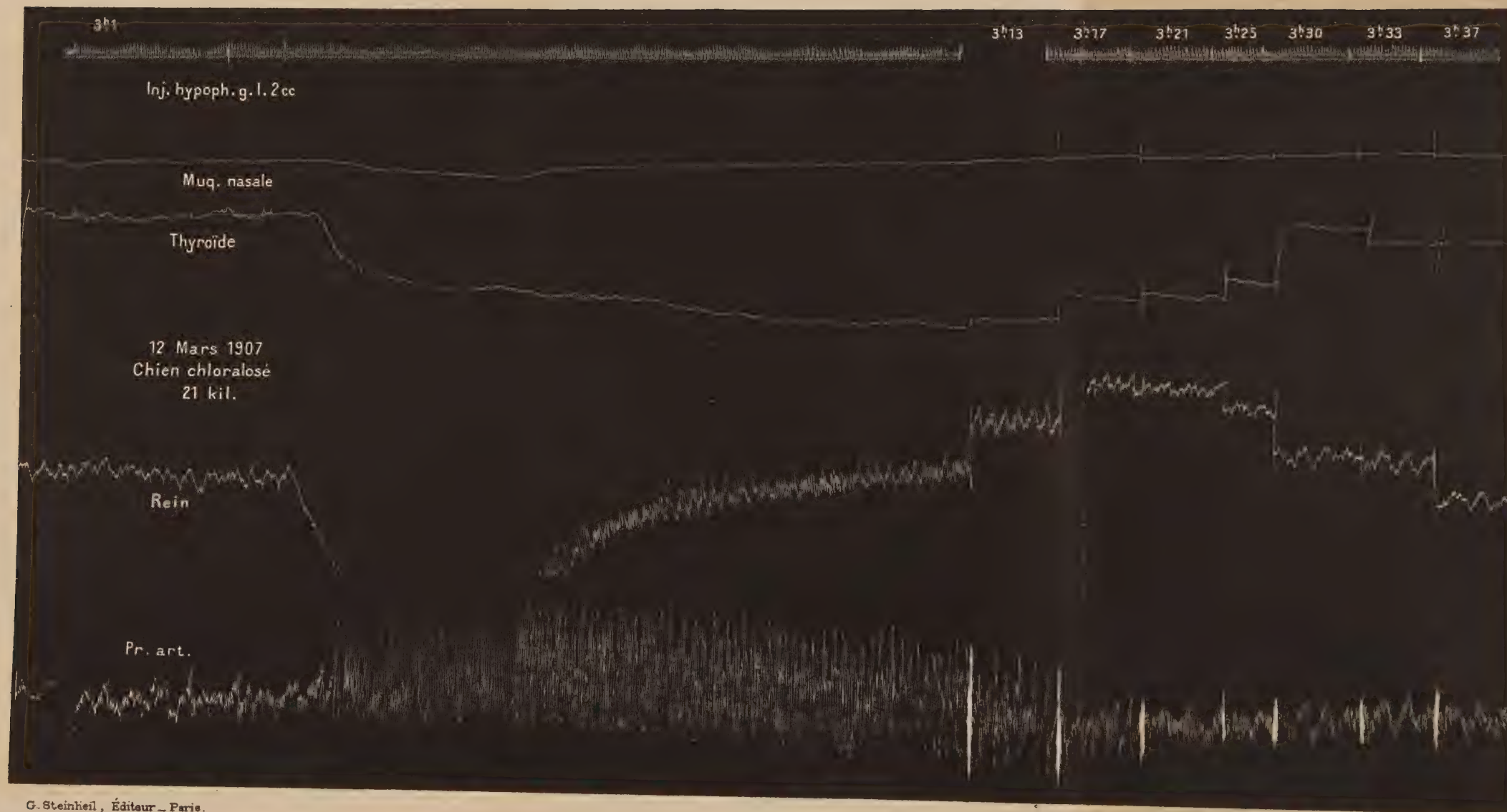


PLANCHE II

Expérience de M. Hallion, 16 mars 1907.

Les tracés sont obtenus comme dans l'expérience à laquelle est empruntée la planche I. Sur la ligne supérieure qui correspond au temps, les secondes ne sont pas figurées ; la vitesse est indiquée par les repères coïncidant avec la fin de la première et de la deuxième minute.

Trois injections intra-veineuses successives de macération d'extrait sec total d'hypophyse, au titre de 5 p. 100 dans l'eau salée (comme dans l'expérience correspondant à la planche I) sont faites successivement à raison de 0 cmc. 4, 0 cmc. 4 et 1 cmc. 1. Leur durée est représentée par la largeur du rectangle blanc.

Principaux résultats. — Mêmes résultats essentiels, au degré près, que pour la planche I relativement aux phénomènes vaso-moteurs. Mais la pression artérielle moyenne s'élève moins fortement et, surtout, la rapidité du pouls ne subit pas de variations appréciables.

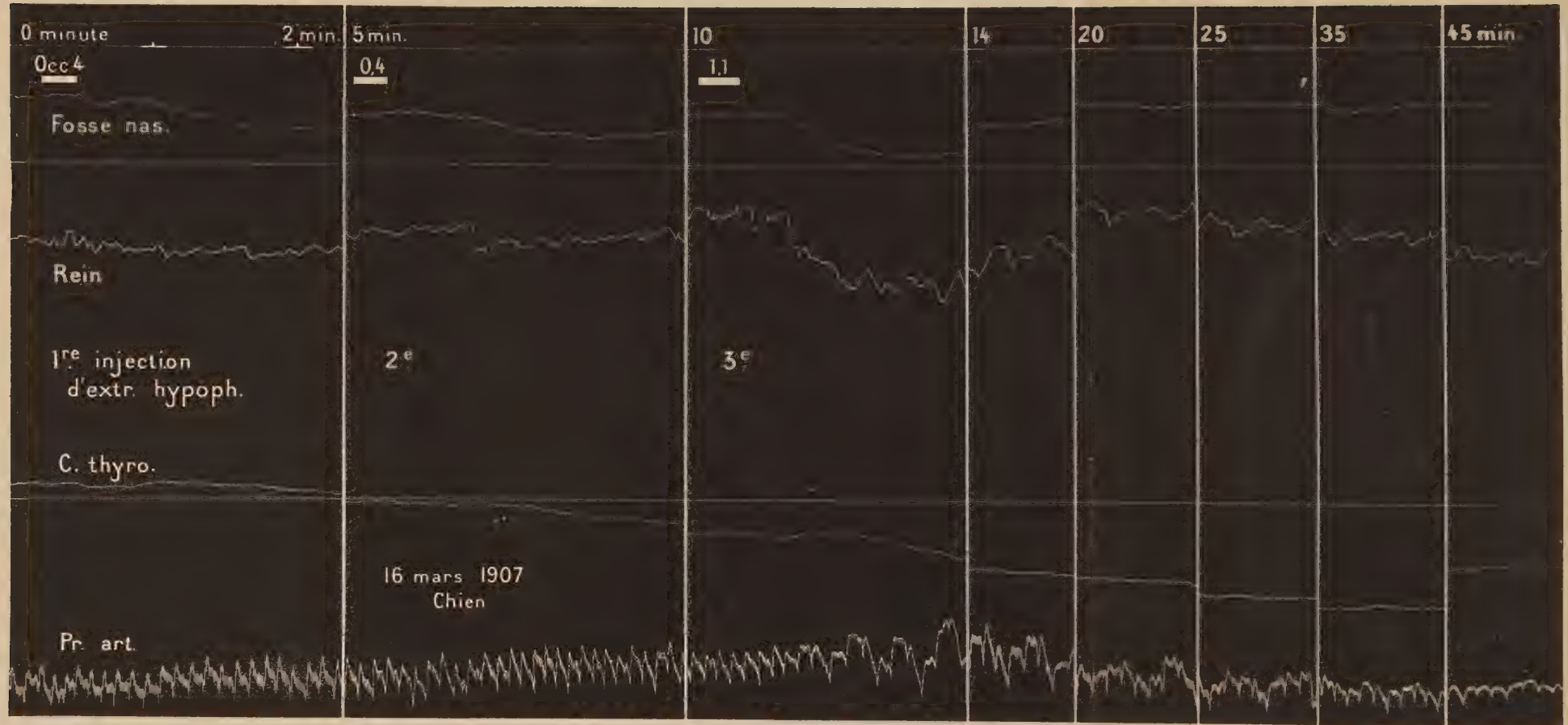


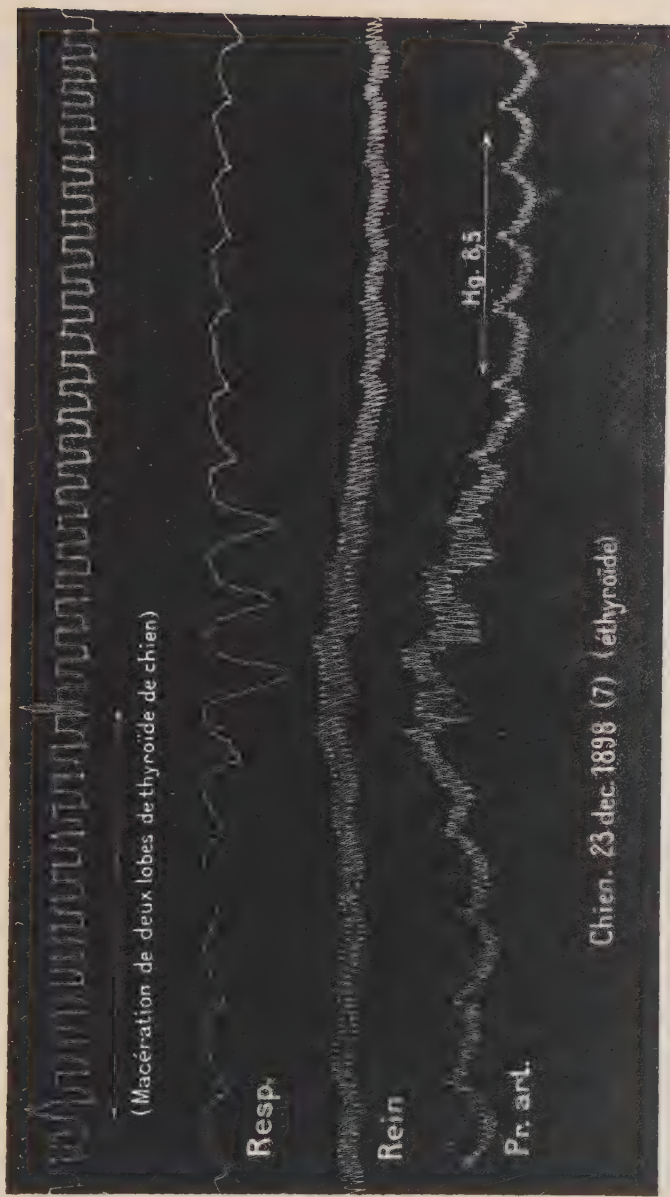
PLANCHE III

Expérience de M. Hallion, 23 décembre 1898.

Les tracés représentent de haut en bas :

- 1° *Le temps* en secondes;
- 2° La durée de l'injection intra-veineuse de macération de corps thyroïde;
- 3° Les mouvements de la respiration;
- 4° *Le volume d'un rein* (pléthysmographe de Hallion et Comte);
- 5° *La pression artérielle fémorale.*

Résultats. — Diminution légère de la pression artérielle précédée d'une phase d'augmentation de la pression avec ralentissement du pouls. Le rein subit passivement l'influence de la pression artérielle. Les mouvements respiratoires s'amplifient d'une façon passagère.



Le tracé IV tiré des *Comptes rendus de la Société de biologie*, 6 juillet 1907, montre le résultat obtenu en injectant à un chien, par kilogramme de poids vif, une quantité de macération correspondant à 5 milligrammes d'extrait sec ovarien.



Tracé IV.

L'injection est suivie d'une forte augmentation de volume du corps thyroïde ; celui-ci est le siège d'une vaso-dilatation passagère intense, véritable poussée fluxionnaire des plus manifestes.

L'extrait d'ovaire abaisse la pression artérielle ; il en résulte une diminution simultanée de volume dans les organes et, parfois aussi, pour un certain temps, dans le corps thyroïde lui-même. Or, c'est précisément pendant cette période de pression basse que le corps thyroïde présente son augmentation de volume ; il s'agit donc d'une vaso-dilatation active.

Si l'on sectionne le nerf laryngé supérieur qui con-

tient d'une façon prépondérante, sinon exclusive, les filets vaso-dilatateurs thyroïdiens, cela n'empêche pas le phénomène de se produire avec toute sa netteté: il semble donc s'agir uniquement d'une action vaso-dilatatrice exercée directement par l'extrait ovarien sur la glande thyroïde. Cette réaction thyroïdienne est une réaction spécifique.

*
* *

J'ajouterai pour compléter ces données que l'extrait surrénal a une action hypertensive et vaso-constrictrice plus forte que celle de l'hypophyse, mais cette action est, par contre, beaucoup plus brève; en outre, la vaso-constriction du corps thyroïde a une durée analogue à celle des autres organes et le rein ne présente pas de vaso-dilatation secondaire.

Ces divers résultats sont extrêmement importants; nous en verrons toute la valeur dans l'étude des syndromes polyglandulaires et des indications de l'opothérapie hypophysaire simple ou associée.

MM. I. Salvioli et A. Carraro préparent l'extrait pituitaire en triturant finement les hypophysés fraîches dans une solution physiologique égale à cinq fois le poids de la glande. Ils ont expérimenté sur diverses espèces animales: chiens, lapins, chats. Suivant ces auteurs, on peut obtenir de la glande pituitaire des extraits qui, injectés dans la circulation des animaux, exercent une influence notable sur la pression sanguine et sur les mouvements cardiaques. La partie vraiment active de l'hypophyse est la partie postérieure ou lobe

nerveux et elle est active, alors même qu'elle est séparée de la petite couche épithéliale fortement appliquée sur elle. Les modifications de pression dues à l'extrait du lobe nerveux consistent en une légère diminution de la pression, suivie d'une hypertension plus ou moins notable. Les modifications du rythme cardiaque sont représentées par un renforcement de la systole, accompagné d'une raréfaction du pouls. Les modifications de pression, aussi bien que celles du rythme cardiaque, peuvent se manifester en même temps chez le même animal; dans beaucoup de cas, cependant, l'un des deux phénomènes prédomine. Un grand nombre de facteurs sont susceptibles de faire varier le mode d'action des extraits; avec les doses faibles, on a plutôt une hypertension sans grande modification du rythme cardiaque, tandis qu'avec les fortes doses, on a plus facilement un renforcement et une raréfaction du pouls avec de légers changements de pression. Si l'on fait des injections répétées d'extrait, les phénomènes deviennent moins évidents et l'animal, à un certain moment, n'est plus en état de réagir à l'action de doses même très fortes. La respiration ne varie guère; seules, des quantités considérables d'extrait exercent quelque influence sur elle, mais d'une manière passagère. La section préalable des vagues n'empêche pas l'hypertension de se produire, mais le renforcement et la raréfaction des pulsations sont généralement moins accentués. Lorsqu'on paralyse les pneumogastriques au moyen de l'atropine, l'injection d'extrait hypophysaire conserve néanmoins tous ses

effets. Contrairement à M. Livon, MM. Salvioli et Carraro affirment que, durant l'action de l'extrait hypophysaire, les vagues et les dépresseurs restent excitables par le courant électrique.

MM. G. Étienne et J. Parisot ont constaté chez des lapins soumis à des injections répétées d'extrait hypophysaire, une hypertension permanente, persistant quinze jours après la dernière injection intra-veineuse. M. J. Parisot a, de plus, observé consécutivement à des injections d'extrait pituitaire, la vaso-contraction prolongée du corps thyroïde signalée par MM. Hallion et Carrion.

M. Pal a fait observer que l'extrait d'hypophyse déterminait un abaissement passager de la pression artérielle suivi d'une élévation.

MM. Lockhart Mummery et W. Legge, dans un article récent, ont montré que l'injection intra-veineuse d'extrait de lobe postérieur provoquait chez l'animal une chute de pression préliminaire, puis une élévation qui restait stationnaire pendant une demi-heure environ et n'était pas encore complètement effacée au bout d'une heure. Dans beaucoup de cas, la première injection est suivie d'une diminution temporaire et le plus souvent légère de l'amplitude de la respiration. L'injection intra-veineuse d'adrénaline n'amène qu'une hypertension transitoire durant une à deux minutes.

L'examen critique de tous ces travaux prouve d'une façon évidente :

1° Que l'extrait hypophysaire élève la pression artérielle (cet effet hypertenseur est moins accentué

que celui de l'extrait surrénal, mais plus durable);

2° Qu'il diminue le nombre des battements cardiaques et augmente leur amplitude;

3° Qu'il exerce sur le corps thyroïde un effet vaso-constricteur prolongé;

4° Qu'il amène au niveau du rein, après une vaso-constriction initiale, une vaso-dilatation très marquée.

La propriété hypotensive de l'extrait hypophysaire a besoin d'être vérifiée et discutée; elle est très variable, n'est pas constante; de nouvelles expériences sont indispensables. Je ferai la même réflexion au sujet de la plupart des faits accessoires. Les auteurs ont préparé leurs extraits suivant des modes différents, ils ont utilisé pour leurs expériences des espèces animales très distinctes (chien, chat, lapin, etc.), ils ont enregistré les phénomènes avec des vitesses diverses, etc.; la divergence apparente des opinions n'a peut-être pas d'autre origine.

Quel est le mécanisme des effets circulatoires de l'hypophyse et ses extraits? MM. Garnier et P. Thaon affirment que l'intégrité des pneumogastriques est indispensable pour que les modifications accoutumées se produisent; ils pensent donc que l'extrait pituitaire agit sur les centres des nerfs cardiaques. Les autres auteurs croient, au contraire, que l'extrait d'hypophyse conserve ses propriétés, lorsque l'on coupe les deux vagues ou lorsqu'on paralyse ces nerfs au moyen de l'atropine. MM. Schäfer et Swale Vincent disent même que, dans ce cas, l'hypertension est plus considérable. MM. Howell, Livon, Salvioli et Carraro admettent

cependant que le renforcement et la raréfaction des battements cardiaques sont généralement beaucoup moins accentués lorsqu'on a coupé préalablement les deux pneumogastriques. Il semble donc que l'extrait a une certaine action sur les centres cardio-inhibiteurs, mais cette action est peu importante à côté de celle qu'il possède sur la fibre musculaire lisse des vaisseaux sanguins. MM. Salvioli et Carraro ont injecté de l'extrait hypophysaire à des animaux auxquels ils avaient coupé la moelle cervicale (entre la quatrième et la cinquième vertèbre cervicale) et ont obtenu les tracés habituels; ils ont fait circuler du sang chargé d'extrait dans une patte séparée du reste du corps de l'animal par une constriction très serrée à la racine de ce membre et ont vu se produire la vaso-constriction des vaisseaux de cette patte; ils ont préparé une patte de la même manière mais en respectant les sciatiques, ont injecté ensuite de la macération pituitaire dans la jugulaire et n'ont eu au niveau de la patte qu'une vaso-constriction légère et tardive. MM. Salvioli et Carraro ont tiré de leurs expériences la conclusion suivante: l'hypertension produite par l'extrait d'hypophyse dépend plus de la vaso-constriction par action directe sur les parois vasculaires que d'une excitation des centres vaso-moteurs; si ces derniers interviennent, ce n'est que dans une très faible mesure. Cette action directe se produit-elle sur la fibre musculaire lisse proprement dite ou sur la terminaison nerveuse de cette fibre? MM. Hedbom, Allen, Cleghorn, de leur côté, ont constaté que l'extrait pituitaire agissait sur le cœur isolé,

renforçait les battements cardiaques et diminuait leur nombre. Ici encore y a-t-il excitation du muscle cardiaque lui-même ou de ses centres nerveux intrinsèques?

§ 2. — Fonction mécanique circulatoire de l'hypophyse.

La fonction mécanique circulatoire de l'hypophyse a été décrite par M. de Cyon; je me hâte d'ajouter qu'elle est très problématique, très discutée et qu'elle est peu admise. Je ne citerai que les points essentiels, cette question sortant, en réalité, du cadre de ce travail.

« Enfermée dans une cavité à parois rigides situées elles-mêmes dans l'endroit le plus abrité de la boîte crânienne, se trouvant en communication avec le troisième ventricule du cerveau, abondamment pourvue de vaisseaux sanguins avec une disposition toute particulière des veines, entourée, en outre, de puissants sinus veineux, l'hypophyse, dit M. de Cyon, est excessivement sensible aux fluctuations de la pression soit du liquide cérébro-spinal, soit du sang. Toute pression exercée sur l'hypophyse se manifeste immédiatement par une brusque variation de la pression sanguine et par un notable ralentissement des battements cardiaques dont l'amplitude est considérablement augmentée. Ce ralentissement, dû à l'excitation des pneumogastriques, amène de son côté une notable accélération du sang à travers les vaisseaux thyroïdes. » L'hypophyse est l'auto-régulateur de la pression sanguine intracrânienne;

elle veille à la sécurité du cerveau et à l'intégrité de ses fonctions vitales et psychiques, en le préservant contre les congestions dangereuses, au moyen d'un jeu d'écluses dont le corps thyroïde est la principale.

M. Pirone excite électriquement la glande pituitaire après l'avoir mise à découvert; il obtient le ralentissement du pouls et l'accélération de la respiration. Mais l'électrisation de différents points de la surface inférieure du cerveau donnerait des résultats identiques, même après ablation préalable de l'hypophyse. MM. Biedl et Reiner, Lusena, Gaglio, Caselli, Collina attribuent les constatations de M. de Cyon à un défaut de technique; lorsque l'on excite la glande pituitaire par compression ou par courant électrique, le stimulus arriverait par l'intermédiaire du lobe postérieur jusqu'au centre du pneumogastrique.

M. F. Masay produit, par excitation directe de l'hypophyse, les phénomènes décrits par M. de Cyon. Il admet l'explication suivante: « Sous l'influence de l'excitation du parenchyme glandulaire, le produit de sécrétion serait jeté dans le torrent circulatoire et produirait des réflexes énergiques; ces réflexes ont pour point de départ la paroi des vaisseaux. » M. F. Masay n'admet donc pas, en réalité, la théorie mécanique de M. de Cyon; il reconnaît d'ailleurs que les tracés correspondant à l'excitation hypophysaire diffèrent beaucoup de ceux que l'on obtient en excitant d'autres points du cerveau.

M. Ch. Livon affirme que l'hypophyse est inexcitable; les modifications signalées sont dues aux excitations

des régions voisines. L'ablation de la glande pituitaire ne produirait aucune modification immédiate du rythme cardiaque ni de la pression sanguine. Après hypophysectomie, l'excitation de la région antéro-supérieure de la loge donne de l'hypertension et celle de la région postéro-supérieure, du ralentissement cardiaque avec renforcement des battements. L'hypophyse n'a donc qu'un rôle chimique.

Je laisse volontairement dans l'ombre les variations contradictoires de la pression artérielle obtenues par MM. de Cyon, F. Masay, Ch. Livon, en comprimant l'aorte abdominale après l'ablation de l'hypophyse.

CHAPITRE III

ACTION DES EXTRAITS HYPOPHYSAIRES SUR LE REIN

Les extraits hypophysaires possèdent des propriétés diurétiques établies par des expériences déjà nombreuses. MM. R. Magnus et E. A. Schäfer ont dit, dès 1901, que l'injection intra-veineuse d'extrait pituitaire produisait généralement, après une courte période de latence, une expansion longue et remarquable du rein accompagnée par une diurèse très nette et souvent prolongée ; le principe actif de l'extrait surrénal provoquerait, au contraire, un resserrement très accentué du rein et un arrêt complet de la sécrétion urinaire. Ces auteurs injectèrent 2 cmc. 5 d'une décoction à 2 p. 100 de la glande totale, dans les veines d'un chien pesant 10 kilogrammes et produisant toutes les 5 minutes un peu moins de 2 centimètres cubes d'urine. Le flot urinaire s'accrut dans des proportions considérables et l'on eut jusqu'à 14 centimètres cubes en 5 minutes. L'augmentation de la pression artérielle fut petite et dura quelques minutes seulement, tandis que la sécrétion urinaire atteignit son maximum au bout de

15 minutes environ et conserva, 30 minutes après le début de l'expérience, un volume double du volume normal. L'expansion du rein dura plus longtemps que la diurèse. Les injections suivantes eurent des effets identiques, mais moins marqués. MM. R. Magnus et E. A. Schäfer ajoutent que le principe diurétique est contenu dans le lobe postérieur de l'hypophyse ; les extraits aqueux seuls ont le pouvoir d'agir sur le rein.

MM. E. A. Schäfer et P. T. Herring ont confirmé ces résultats. Le principe diurétique hypophysaire n'est pas détruit par l'ébullition, dialyse à travers la membrane parcheminée, est insoluble dans l'alcool absolu et dans l'éther. Si l'on traite l'extrait pituitaire par le « suc digestif peptique », on abolit presque complètement ou même complètement l'effet hypertenseur en laissant intact l'effet diurétique. Les injections hypodermiques d'extrait donnent lieu à une diurèse analogue à celle des injections intra-veineuses, mais cette diurèse est moins accentuée, s'établit progressivement et après un long intervalle. L'ingestion d'extrait donne des résultats encore moins marqués, l'absorption par voie gastrique étant plus lente que celle par voie hypodermique et surtout que celle par voie veineuse. La substance active appartient au lobe postérieur ; le lobe antérieur n'a aucune activité physiologique. D'après MM. E. A. Schäfer et P. T. Herring, l'injection intra-veineuse d'un centimètre cube d'une solution à 1 p. 100 d'extrait sec, peut produire un effet aussi marqué que celui d'une substance très diurétique comme le citrate de caféine. Cette injection d'un centimètre cube d'une

solution à 1 p. 100 stimulerait la sécrétion urinaire autant et peut-être plus que 5 à 10 centigrammes de citrate de caféine. Les auteurs en concluent que l'extrait hypophysaire possède sur le rein une action supérieure à celle de tout autre médicament diurétique.

Nous avons vu, dans le chapitre précédent, que MM. Hallion et Carrion avaient, eux aussi, constaté que le rein présentait, après une injection d'extrait pituitaire, une vaso-constriction de faible durée suivie d'une vaso-dilatation considérable et prolongée. La planche I offre un très bel exemple de ce phénomène.

MM. G. Étienne et J. Parisot ont remarqué que les lapins soumis à des injections intra-veineuses répétées d'extrait hypophysaire total, présentaient de la polyurie pendant toute la période expérimentale. Mon maître, M. L. Rénon et moi avons obtenu les mêmes résultats dans nos expériences, en injectant, dans le péritoine de nos lapins de l'extrait hypophysaire total ou de l'extrait de lobe postérieur: l'extrait de lobe antérieur ne donne, à ce point de vue, aucun résultat appréciable.

L'extrait hypophysaire total et l'extrait de lobe postérieur ont un pouvoir diurétique indiscutable; l'opothérapie a confirmé pleinement cette notion.

CHAPITRE IV

ACTION DES EXTRAITS HYPOPHYSAIRES SUR LES FIBRES MUSCULAIRES LISSES ET STRIÉES

On a étudié d'une façon presque complète l'action que l'extrait surrénal possède sur les différentes fibres musculaires lisses de l'économie et sur les fibres musculaires striées. Il n'en est pas de même pour l'hypophyse; les résultats sont encore peu nombreux. On sait que l'extrait hypophysaire fait contracter par action directe les fibres musculaires lisses des vaisseaux et même des fibres cardiaques. M. W. Cramer vient de montrer très récemment que les extraits de lobe postérieur d'hypophyse de bœuf produisent une dilatation évidente de la pupille des yeux de grenouilles énucléés. Ils font donc contracter les fibres lisses radiées de la pupille. Avec des extraits concentrés, la dilatation est apparente en une heure ou deux; avec des extraits dilués, il faut 12 heures et plus. L'adrénaline aurait une action plus rapide, mais moins marquée. La substance qui agit sur la pupille n'est pas identique à celle qui stimule l'activité rénale. Des extraits desséchés depuis plusieurs mois sont inactifs

sur l'œil de grenouille, provoquent une vaso-constriction peu accentuée, mais conservent en entier leur propriété diurétique.

M. Pal aurait confirmé les expériences de M. W. Cramer.

L'extrait hypophysaire a-t-il le pouvoir d'exagérer la contraction des fibres striées, d'augmenter la tonicité musculaire, de « défatiguer » les muscles? On a presque le droit de le supposer. L'affaiblissement musculaire fait partie du tableau de l'insuffisance hypophysaire expérimentale. En outre, l'asthénie musculaire a souvent disparu chez les malades, grâce à la médication hypophysaire ; elle peut être considérée comme un des symptômes de l'insuffisance hypophysaire clinique. Ce sont là des probabilités qui se transformeront sans doute en certitudes, lorsque des expériences complètes auront été faites.

CHAPITRE V

ACTION DES EXTRAITS HYPOPHYSAIRES SUR LA NUTRITION

Je n'exposerai dans ce chapitre que les constatations faites chez les animaux.

M. Oswald fit ingérer des préparations pituitaires à des chiens, sans modifier les proportions de l'azote ni celles du phosphore dans les urines.

M. John Malcolm utilisa des glandes de bœuf fraîches et entières et des glandes desséchées à 70°; dans ce dernier cas, les lobes glandulaire et nerveux étaient le plus souvent séparés. Il soumit des chiens au traitement hypophysaire, analysa leurs urines et obtint des résultats qu'il résuma de la manière suivante :

La portion glandulaire administrée à l'état sec amène une légère rétention d'azote ; la portion nerveuse a un effet semblable. La glande entière fraîche, donnée à larges doses, augmente, au contraire, l'excrétion de l'azote.

La portion glandulaire provoque la rétention du phosphore ; avec la portion nerveuse, on a une augmentation d'excrétion suivie de rétention.

La portion glandulaire desséchée cause une excrétion exagérée du calcium avec augmentation considérable du magnésium (dans les fèces). La portion nerveuse desséchée amène, elle aussi, une excrétion exagérée du calcium, mais les proportions du magnésium ne sont pas modifiées ou le sont beaucoup moins. Avec la glande fraîche, on a plutôt une tendance à la rétention du calcium ; l'élimination du magnésium, d'abord augmentée, tombe ensuite au-dessous de la normale dans la « période post-pituitaire ».

Pour l'azote et le calcium, la glande fraîche a des effets opposés à ceux de la glande desséchée. La portion nerveuse est probablement la plus active ; contrairement à la portion glandulaire, elle continue à manifester son influence après la cessation du traitement.

MM. W. H. Thompson et H. M. Johnston donnèrent à des chiens des hypophyses de cheval et de veau ; ils utilisèrent les glandes entières réduites en bouillie et desséchées à 45-50° et n'utilisèrent que des préparations fraîches. D'après ces auteurs, la substance pituitaire stimule le métabolisme du chien, comme le fait voir l'augmentation de l'azote total, de l'urée et, à un moindre degré, des phosphates dans l'urine. La quantité des urines s'accroît d'abord, puis redevient normale. Le poids du corps diminue légèrement. Les effets de cette médication ne prennent pas fin immédiatement après la cessation du traitement ; ils sont plus prononcés quand la substance donnée provient d'un animal jeune.

M. A. Carraro vit que les lapins soumis à des injections répétées d'extrait pituitaire présentaient constamment une diminution de poids. Dans nos expériences sur les lapins, nous avons, comme nous l'avons déjà dit, obtenu le plus souvent des variations du poids ainsi caractérisées : baisse du poids (150 à 200 grammes), puis état stationnaire, enfin augmentation progressive pour atteindre le chiffre initial et même le dépasser. Quatre de nos lapins soumis à des injections d'extrait hypophysaire pendant 14 mois, présentaient une surcharge graisseuse indiscutable.

En résumé, il semble que les extraits hypophysaires stimulent le métabolisme, modifient l'excrétion de l'azote, du phosphore, du calcium, etc. Les résultats de M. John Malcolm paraissent indiquer que la substance hypophysaire desséchée a une action différente de celle de la substance fraîche ; si cela était confirmé, on en pourrait tirer des conséquences très importantes au point de vue opothérapique.

CHAPITRE VI

ACTION DES EXTRAITS HYPOPHYSAIRES SUR LE DÉVELOPPEMENT ET LA CROISSANCE

L'action des extraits hypophysaires sur le développement et la croissance est encore très mal connue. M. A. Caselli fit à des animaux en voie d'accroissement des injections sous-cutanées d'extrait glycéro-aqueux d'hypophyse de bœuf. Pour préparer cet extrait, M. A. Caselli faisait macérer pendant vingt-quatre heures des hypophyses finement triturées dans un mélange de glycérine et de sérum physiologique ; il injectait à chaque séance 1 à 2 centimètres cubes. Il expérimenta sur quatre lapins âgés de 10 à 25 jours et sur sept chiens âgés de 40 à 60 jours ; le traitement dura deux à quatre mois. Ces recherches conduisirent cet auteur à ces conclusions : « Les injections prolongées de suc de l'hypophyse à des animaux en voie d'accroissement, n'influencent pas cet accroissement d'une manière positive, mais, dans quelques cas, elles en retardent le progrès. »

M. Cerletti introduisit dans l'organisme d'animaux en voie de développement (cobayes, lapins, chiens) des

hypophyses prises chez des animaux en bas âge. Il pratiqua des greffes intra-péritonéales, mais fit surtout des injections intra-péritonéales d'un extrait glycéro-aqueux. Il obtint un retard constant dans l'augmentation du poids et dans le développement squelettique des animaux soumis au traitement hypophysaire. La longueur des os était inférieure à la normale, mais les épiphyses étaient plus grosses que celles de l'os normal, spécialement dans le diamètre frontal.

On ne peut tirer aucune conclusion de ces résultats, car le nombre en est trop restreint. En outre, dans des expériences de ce genre, faites chez des animaux très jeunes et possédant par conséquent une faible résistance, les substances injectées agissent de deux façons : d'une part, par leurs propriétés spécifiques et, d'autre part, par leur toxicité. MM. Caselli et Cerletti ont employé des doses vraisemblablement trop fortes pour des animaux en bas âge et, dans leurs cas, le coefficient toxicité l'a sans doute emporté sur le coefficient action spécifique. Toutes les substances toxiques, quelles qu'elles soient, troublent profondément le développement. Il serait nécessaire de recommencer ces expériences en n'employant que des doses minimales, en substituant autant que possible l'ingestion aux injections et, surtout, en appliquant le traitement pendant de très longues périodes. On devrait se rappeler, en un mot, que les troubles trophiques sont dus le plus souvent à des facteurs de longue durée, mais de faible intensité. Une médication de quatorze mois nous a été nécessaire pour faire apparaître, chez

quatre de nos lapins, une surcharge grasseuse évidente.

Je me hâte d'ajouter, pour compléter ce chapitre, que les animaux soumis aux extraits hypophysaires n'ont jamais présenté, jusqu'ici du moins, aucune déformation acromégalique ; les malformations obtenues par M. Cerletti ne sont guère comparables à celles de la maladie décrite par M. P. Marie.

CHAPITRE VII

LES MODIFICATIONS DES ORGANES PRODUITES PAR LES EXTRAITS HYPOPHYSAIRES

Les organes des animaux traités par la médication hypophysaire (injections et ingestion) présentent des modifications très intéressantes. Les travaux de M. Guerrini et de M. A. Baduel sont les premiers en date ; quant aux autres, ils sont contemporains.

M. Guerrini, dès 1904, fit d'une part, à quatre lapins et à quatre chiens des injections sous-cutanées d'extrait hypophysaire et, d'autre part, à quatre lapins et à six chiens, des injections intra-veineuses du même extrait. Il s'aperçut que les injections d'extrait pituitaire avaient une action stimulatrice très nette sur les phénomènes de sécrétion de l'hypophyse et que ce stimulus se comportait de la même manière dans tous les cas. Il y avait une courbe fonctionnelle dans laquelle les cellules procédaient d'un stade d'équilibre à un stade d'hyperfonction pour tomber ensuite de ce stade d'hyperfonction à un stade d'épuisement.

M. A. Baduel, en 1906, publia les constatations faites par lui chez des lapins qu'il avait soumis à des injec-

tions intra-veineuses d'extrait de lobe postérieur d'hypophyse de bœuf. Avec trois à cinq mois de ce traitement, on obtient, dit cet auteur, des lésions vasculaires très accentuées. L'aorte est le siège de foyers athéromateux : dégénérescence de la tunique moyenne, épaississement de la tunique interne. Les artères du foie, de la rate, des poumons ont une paroi épaisse avec infiltration périvasculaire. Le cœur présente des plaques d'infiltration à « petites cellules », des hémorragies légères ; les artères coronaires sont rigides. Les capsules surrénales sont hypertrophiées huit fois sur dix : la substance corticale est très congestionnée et se trouve, d'une façon manifeste, en état de prolifération ; quant à la substance médullaire, elle est infiltrée généralement par de nombreuses cellules rondes. M.A. Baduel trouve qu'il y a une grande analogie entre les lésions artérielles produites par l'extrait hypophysaire et celles que l'on fait apparaître avec l'extrait surrénal.

MM. G. Étienne et J. Parisot, dans les expériences dont nous avons déjà parlé (2^e partie, chapitres I, II et III) ont remarqué, chez les lapins auxquels ils avaient fait des injections intra-veineuses répétées d'extrait hypophysaire total, une hypertrophie manifeste du cœur portant sur le ventricule gauche. Ce ventricule « globuleux, volumineux faisait dans 2 cas (sur 6) très fortement saillie dans le ventricule droit, de ce fait diminué de volume ; la paroi du ventricule gauche était notablement épaissie, atteignant le double de son épaisseur normale. Le poids total de l'organe

était très augmenté ». L'aorte de ces animaux ne présentait aucune altération macroscopique ni microscopique ; deux animaux pourtant avaient une petite plaque athéromateuse aortique (on connaît la fréquence relative de l'athérome spontané du lapin). « La surcalcification des animaux n'a pas semblé accentuer notablement l'action de l'extrait d'hypophyse sur l'appareil cardio-vasculaire. »

M. A. Carraro, comme nous l'avons vu (2^e partie, chap. I), pratiqua sur des lapins des injections d'extrait de lobe postérieur (injections intra-veineuses, sous-cutanées, intra-péritonéales). L'examen microscopique des organes lui révéla des faits intéressants. Le foie des lapins traités par les injections intra-veineuses est le siège d'altérations de degré variable, proportionnées le plus souvent à la dose de substance injectée. Cet organe est augmenté de volume, de couleur rouge brun, parfois brun jaunâtre ; il a fréquemment un aspect moucheté. Le parenchyme hépatique est le siège d'un processus dégénératif qui peut aller jusqu'à la nécrose complète, surtout dans la zone périphérique du lobule. On rencontre souvent, au niveau des foyers nécrosés, une stase sanguine très marquée et parfois même des hémorragies plus ou moins étendues. Il n'est pas rare de noter une légère dégénérescence graisseuse diffuse et des amas de cellules rondes autour des rameaux de la veine porte et des canaux biliaires. Dans deux cas, la veine sus-hépatique et les capillaires centraux du lobule sont très dilatés, avec atrophie des cellules. Sur les quatre lapins traités par les injections sous-cutanées ou intra-

péritonéales, l'un a, au niveau du foie, quelques foyers de nécrose et les trois autres n'offrent qu'une légère dégénérescence graisseuse.

Le poumon est fréquemment congestionné avec desquamation épithéliale ; un animal a même de l'hépatisation du lobe supérieur droit. On aperçoit dans 4 cas (sur 10) des mégacaryocytes à l'intérieur des vaisseaux sanguins.

La rate est généralement très congestionnée ; on peut y trouver des cellules pigmentifères, globulifères et même des mégacaryocytes.

Chez tous les animaux, l'épithélium des tubes contournés du rein est dégénéré et chez trois d'entre eux, de nombreux cylindres hyalins se voient à l'intérieur des tubes.

Le cœur, l'aorte et les autres vaisseaux sanguins ne présentent aucune lésion macroscopique, ni microscopique ; il en est de même pour les surrénales, le pancréas, l'intestin, le cerveau. Pourtant, un des lapins a une petite hémorragie dans l'épaisseur de son myocarde.

Il faut ajouter que l'extrait hypophysaire n'a aucune action sur les globules rouges et qu'il ne provoque pas la glycosurie.

MM. L. Hallion et L. Alquier ont fait ingérer à quatre lapins de l'extrait total d'hypophyse de bœuf pendant de très longues périodes (voir 2^e partie, chapitre I). Voici, d'après le texte même de ces auteurs, les divers résultats obtenus. « Notons, tout d'abord, que les reins de ces quatre animaux étaient sains histologiquement, à part un degré variable d'effritement des cellules en

rapport, semble-t-il, surtout avec le degré de la cadavérisation. Quant au foie, il présente, chez les trois premiers seulement, de la congestion périssushépatique avec, chez le deuxième et le troisième, de petites hémorragies intralobulaires. Il ne semble donc pas qu'il y ait eu de graves lésions hépato-rénales susceptibles d'avoir un retentissement notable sur l'état des glandes à sécrétion interne.

Parmi ces dernières, c'est la thyroïde qui présente les modifications histologiques les plus évidentes. Relativement légères chez les deux premiers, elles présentent leur maximum chez les deux derniers, qui ont absorbé les plus fortes doses d'hypophyse. Leur caractère essentiel est la diminution considérable du volume des vésicules et un appauvrissement de leur contenu en colloïde. Chez les deux derniers, les vésicules ont un diamètre de 10-30 μ ; les unes sont vides, réduites à un simple amas de cellules sans lumière centrale ; les autres, arrondies, ne contiennent qu'un peu de substance colloïde peu dense. Leur revêtement cellulaire est formé d'une seule couche d'éléments de 7-10 μ de hauteur, avec un noyau central gros, pâle, dont la chromatine est répartie en grains avec anneau périphérique ; quelques noyaux sont uniformément opaques. Le protoplasma, sombre et homogène comme normalement au voisinage de la cavité vésiculaire, est, dans sa partie périphérique, tuméfié et creusé de vacuoles à la façon des cellules à mucus. Les vaisseaux sanguins apparaissent peu volumineux, les lymphatiques sont peu visibles. Chez les lapins 1 et 2, les modifica-

tions sont les mêmes, mais moins marquées : à la périphérie de l'organe, on trouve encore un certain nombre de vésicules assez volumineuses, mais dont les contours sont anormalement sinueux, ce qui semble indiquer une vacuité relative. Ajoutons, enfin, qu'il n'y a pas de trace de sclérose.

L'aspect des parathyroïdes n'offre, au contraire, rien de constant. Chez le lapin 3, elles présentent l'aspect réticulé, avec protoplasma peu abondant et comme rétracté. Chez les numéros 2 et 4, au contraire, la texture est compacte ; les cellules tuméfiées et vacuolisées renferment des masses irrégulières qui se retrouvent, en moins grand nombre, chez le numéro 3. Aucun rapprochement ne paraît possible entre ces modifications histologiques et celles de la thyroïde.

Pour l'hypophyse, les résultats paraissent peu concluants ; celle du lapin n° 1 est riche en substance éosinophile, répartie en masses irrégulières, intra et extracellulaires ; pour les trois autres, l'aspect est voisin de la normale : les éléments basophiles sont légèrement augmentés de nombre chez les lapins 2 et 4 ; chez le numéro 3, l'augmentation porte sur les chromophobes.

Il en est de même pour ce qui concerne les surrénales : la corticale est en hyperplasie diffuse, nette chez les animaux 2 et 4, à peine marquée chez le premier ; chez le troisième, les spongiocytes ont des vacuoles plutôt petites et diminuées de nombre, la graisse paraissant également moins abondante, tandis que le pigment est d'abondance sensiblement normale.

Les ovaires de l'animal numéro 3 et les testicules du

numéro 4 étaient normaux et en pleine activité ; les organes génitaux des autres n'ont pas été étudiés.

Nous avons examiné les îlots de Langerhans du pancréas des lapins 2 et 4 : simplement congestionnés chez ces derniers, ils étaient, chez le numéro 2, formés de travées tuméfiées, à cellules claires, à noyau vésiculeux, disposées sur trois à quatre rangs.

La rate n'offre aucune modification appréciable : son tissu lymphoïde, en particulier, ne présente aucune des lésions qui sont communes dans les infections et les intoxications.

En résumé, les diverses glandes internes, pour des raisons qui nous ont échappé, n'ont pas montré des réactions parfaitement similaires chez nos différents animaux.

Par contre, l'ingestion prolongée de l'extrait d'hypophyse a déterminé, dans le corps thyroïde, des modifications de structure bien définies, constantes, toujours identiques, à l'intensité près. Cette intensité a été, de plus, en raison directe de la quantité d'hypophyse ingérée. Il semble donc bien s'agir là d'une réaction élective.

Quelle est la signification des modifications observées ? Les modifications étaient, à la vérité, du même ordre que celles dont la thyroïde devient le siège après éthyroïdation partielle, ainsi que l'un de nous (Alquier) a eu l'occasion de le constater ; mais, d'autre part, le corps thyroïde de nos animaux, loin de montrer une hypertrophie globale, présentait une notable réduction de volume et de poids.

Mon maître M. L. Rénon et moi avons fait à des lapins des injections intra-péritonéales d'extrait hypophysaire : 20 lapins ont eu de l'extrait total, 10 de l'extrait de lobe postérieur et 5 de l'extrait de lobe antérieur. Je n'exposerai pas de nouveau notre technique : on la trouvera dans le chapitre 1^{er} de la deuxième partie de ce travail. Je rappellerai seulement que nos doses les plus fortes sont égales ou même nettement supérieures aux quantités maxima données à l'homme dans la médication opothérapique. Pour simplifier l'exposé de nos examens histologiques, j'imiterai les auteurs précédents et n'indiquerai que les résultats généraux.

§ 1. — Animaux traités par les injections intra-péritonéales d'extrait total d'hypophyse.

Hypophyse. — De faibles doses (2 à 4 centimètres cubes de notre liquide de macération) répétées tous les deux ou trois jours, maintiennent, même dans les traitements prolongés, l'hypophyse en hyperactivité : congestion considérable, cellules éosinophiles très nombreuses, substance colloïde éosinophile extra-cellulaire abondante. Avec des doses un peu plus fortes (6 à 8 centimètres cubes), on obtient une vaso-dilatation encore plus accentuée et les foyers hémorragiques ne sont pas rares.

Après 10 à 15 injections moyennes (15 centimètres cubes), ou 5 à 10 injections fortes (30 à 40 centimètres cubes), l'hypophyse présente l'aspect suivant : pas de

congestion, cellules éosinophiles en nombre inférieur à la normale, cellules basophiles relativement abondantes, pas de colloïde extra-cellulaire, quantité considérable de chromophobes.

Il semble que les doses faibles sont susceptibles de maintenir l'hypophyse en hyperfonctionnement pendant un temps très prolongé (6 mois, 10 mois, 14 mois); les doses moyennes et fortes, au contraire, mettent plus ou moins rapidement la glande en état d'épuisement, l'intensité de cette action étant en raison directe de la quantité d'extrait injectée. Les expériences de M. L. Hallion et L. Alquier conduisent à la même conclusion. M. Guerrini avait déjà remarqué, d'ailleurs, comme nous l'avons vu, que les injections d'extrait pituitaire avaient une action stimulatrice sur la sécrétion de l'hypophyse et que la glande passait successivement du stade d'équilibre au stade d'hyperfonctionnement pour arriver en dernier lieu au stade d'épuisement.

Surrénales. — Sous l'influence de l'extrait total d'hypophyse, la surrénale s'hypertrophie, arrive à présenter un poids double du poids habituel. La corticale est en hyperplasie diffuse; les cellules, sauf dans la zone tout à fait superficielle, ont l'aspect spongiocytaire avec des vacuoles larges et nombreuses. Chez deux des animaux qui ont subi un très grand nombre d'injections, la surrénale a la même hypertrophie, mais l'examen histologique révèle de l'hypofonctionnement; la plupart des cellules de la corticale sont petites, sombres, homogènes et les spongiocytes ont un volume restreint et des vacuoles de faible dimension.

Les injections intra-péritonéales d'extrait total d'hypophyse paraissent stimuler la sécrétion surrénale; l'hyperfonction peut conduire à l'épuisement, si l'excitation dure très longtemps et ce fait explique, sans doute, nos deux cas d'hypofonctionnement avec hypertrophie macroscopique des surrénales. Notons que sur quatre animaux, MM. L. Hallion et L. Alquier ont eu deux fois de l'hyperactivité surrénale très nette, une fois de l'hyperactivité légère et une fois de l'hypo-activité.

Thyroïde. — Le corps thyroïde est le siège de modifications très remarquables. Chez un lapin sacrifié après la neuvième injection de 6 centimètres cubes (injections faibles), la thyroïde est pauvre en grosses vésicules basses; la colloïde y est peu abondante et le revêtement cellulaire des vésicules est formé par une seule rangée d'éléments hauts à gros noyau central et à protoplasma presque toujours faiblement granuleux et rarement sombre et homogène. Après quinze injections de 15 centimètres cubes (injections moyennes), on constate que la substance colloïde a disparu presque entièrement. A la périphérie de la glande se trouvent quelques vésicules volumineuses, presque vides, à contour sinueux. La plupart des vésicules sont petites, contiennent peu ou pas de colloïde et certaines même n'ont pas de cavité centrale apparente; leur revêtement cellulaire est constitué par les éléments hauts que je viens de décrire. Cinq injections de 30 à 40 centimètres cubes (injections fortes) suffisent pour obtenir cet aspect histologique. La rapidité de l'effet est presque toujours

directement proportionnelle à la dose employée ; certains animaux pourtant réagissent plus fortement et plus promptement que d'autres. Je dois ajouter qu'un des lapins (sur 20) pour des motifs qui nous échappent, a présenté des phénomènes inverses : hyperactivité thyroïdienne, colloïde très abondante, congestion, etc.

Ces résultats sont exactement conformes à ceux que MM. L. Hallion et L. Alquier ont obtenu par ingestion prolongée d'extrait total d'hypophyse.

L'extrait pituitaire modifie les phénomènes sécrétoires de la thyroïde d'une façon indiscutable : la substance colloïde diminue, disparaît même et les cellules prennent un type haut, cylindrique. Comment pouvons-nous interpréter ces faits ? Y a-t-il hyperthyroïdie ? Je ne le crois pas. L'aspect histologique ressemble à celui que M. L. Alquier a décrit après éthyroïdation partielle et même à celui que M. Pepere a obtenu après la parathyroïdectomie externe, mais, dans notre cas, la glande n'est pas hypertrophiée et son poids est le plus souvent très inférieur à la normale ; en outre, on ne constate pas d'hyperplasie vraie et il n'y a pas de productions adénomateuses. Y a-t-il hypothyroïdie ? je ne puis l'affirmer mais j'en ai la conviction. Cette hypothyroïdie n'est pas totale très probablement, elle n'est que partielle ; l'activité thyroïdienne est transformée et certains produits sont sécrétés en abondance moindre. Nous verrons dans la suite que, chez l'homme, l'opothérapie hypophysaire modérée, cliniquement du moins, le fonctionnement thyroïdien. MM. Hallion et Carrion n'ont-ils pas d'ailleurs constaté que l'extrait pituitaire avait

sur le corps thyroïde une action vaso-constrictrice aussi remarquable que prolongée ? A cette vaso-constriction doivent correspondre des modifications sécrétoires.

Glandes génitales. — Nous n'avons observé aucune modification ni du côté des testicules, ni du côté des ovaires ; une lapine que nous traitions depuis plus d'un an, a pu être fécondée.

Foie. — Après l'emploi prolongé de doses faibles, on trouve, au niveau du foie, de la congestion légère dans la zone péri-sus-hépatique et de la dégénérescence granulo-graisseuse à la périphérie du lobule. Des doses considérables provoquent rapidement de la congestion à prédominance péri-sus-hépatique et une dégénérescence cellulaire plus marquée à la périphérie du lobule.

Je me hâte de faire remarquer, que, dans les injections intra-péritonéales, le foie est le premier organe imprégné par les substances toxiques.

Rate. — L'examen de la rate est constamment négatif.

Rein. — Le rein a souvent de la congestion légère. Les cellules des tubuli contorti ont parfois des lésions protoplasmiques peu accentuées, en îlots ; quant aux glomérules, ils sont presque toujours augmentés de volume.

Poumons. — Les poumons présentent souvent un peu de congestion. Les deux lapins qui succombèrent après les injections d'extrait total avait de l'œdème pulmonaire très marqué.

Appareil cardio-vasculaire. — L'aorte est saine dans tous les cas. Le volume du cœur ne présente que des modifications peu appréciables ; exception doit être faite

pourtant pour les cœurs des quatre lapins soumis à un traitement de quatorze mois, cœurs dont le poids était supérieur à la moyenne. (Ces quatre lapins avaient des lésions protoplasmiques des cellules des tubuli contorti des deux reins.)

§ 2. — Animaux traités par les injections intra-péritonéales d'extrait de lobe postérieur.

Les résultats sont identiques à ceux que l'on obtient



FIG. 4. — Corps thyroïde d'un lapin soumis à des injections intra-péritonéales répétées d'extrait de lobe postérieur d'hypophyse. Grossissement moyen ; dessin fait à la chambre claire.

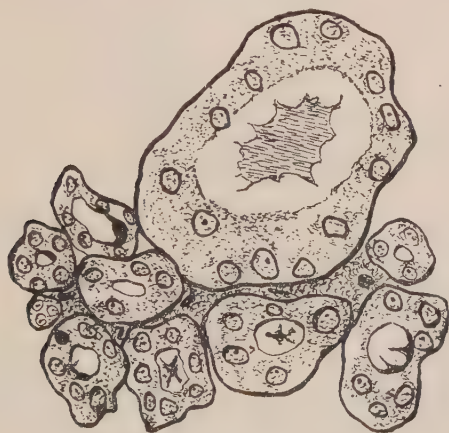


FIG. 5. — Le même corps thyroïde vu à un fort grossissement.

avec l'extrait total; ils sont souvent plus marqués et, surtout, ils sont absolument constants. Pour une dose semblable, l'extrait de lobe postérieur se montre plus actif que l'extrait total. On verra dans les figures 4 et 5, les modifications qui se produisent dans la thyroïde sous l'influence de l'extrait de lobe postérieur comme sous celle de l'extrait total. M. A. Baduel avait obtenu huit fois sur dix avec des injections intra-veineuses de cet extrait, de l'hypertrophie et de l'hyperplasie des surrénales.

§ 3. — Animaux traités par les injections intrapéritonéales d'extrait de lobe antérieur.

L'extrait de lobe antérieur met l'hypophyse en hyperactivité légère et ne modifie pas la surrénale. La thyroïde présente un aspect de plein fonctionnement et



FIG. 6 — Corps thyroïde d'un lapin soumis à des injections intrapéritonéales répétées d'extrait de lobe antérieur d'hypophyse. Grossissement moyen ; dessin fait à la chambre claire.

même d'hyperfonctionnement : la substance colloïde est très abondante, les vésicules volumineuses sont très nombreuses ; toutes les vésicules, même les plus petites, semblent distendues par la colloïde et le revê-

tement cellulaire (une seule couche) est constitué presque uniquement par des cellules à type plat et à noyau allongé (figures 6 et 7).

Le foie et les reins offrent les mêmes lésions qu'avec les deux autres extraits, mais ces lésions sont beaucoup moins accentuées. La rate est souvent un peu congestionnée; le poumon est généralement normal; quant à

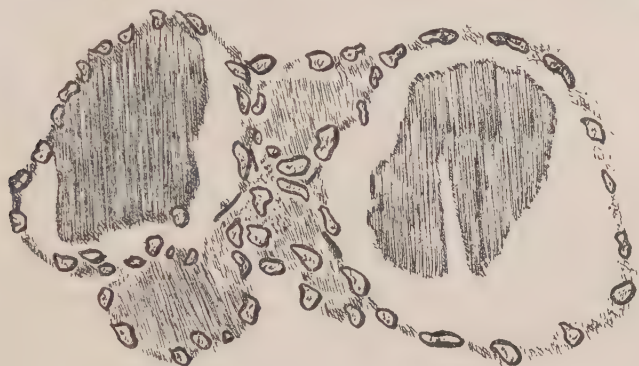


FIG. 7. — Le même corps thyroïde vu à un fort grossissement.

l'appareil cardio-vasculaire, il est complètement indemne.

J'ai fait de très nombreux examens du sang des lapins traités par ces trois extraits. J'ai constaté, comme M. A. Carraro, que les injections de substance hypophysaire ne diminuaient pas le nombre des hématies; dans certains cas même, j'ai vu se produire, au début du traitement, des crises passagères d'hyperglobulie. J'ai enregistré des variations nombreuses, mais légères, dans le nombre des leucocytes et la proportion des diverses variétés de globules blancs, mais je n'ai pu en tirer aucune conclusion.

Les extraits hypophysaires provoquent l'apparition des lésions organiques grâce à une triple action : une action hypertensive, une action toxique et une action spécifique. Les lésions du foie, du rein, de la rate, du poumon, peuvent être attribuées à l'action hypertensive et à l'action toxique. L'action spécifique entre très probablement et même certainement en jeu pour la production des modifications hypophysaires et surrénales, mais l'action toxique a un rôle très important en cette circonstance : elle serait même en état de produire à elle seule toutes ces altérations. Pour expliquer les transformations du corps thyroïde, il faut invoquer l'action spécifique. L'extrait hypophysaire total et l'extrait de lobe postérieur stimulent la sécrétion hypophysaire et la sécrétion surrénale, cette excitation pouvant conduire peu à peu à l'épuisement ; ils modifient la fonction thyroïdienne et mettent cette glande en hypofonctionnement total ou partiel. L'extrait de lobe antérieur n'est pas aussi inactif que le laissaient supposer les physiologistes ; sa toxicité est faible, il ne fait apparaître aucune lésion par hypertension, il n'influence guère la surrénale, mais il stimule légèrement la sécrétion hypophysaire et, s'il n'amène pas de l'hyperthyroïdie franche, il paraît néanmoins favoriser l'élaboration des produits thyroïdiens ou, du moins, de certains produits thyroïdiens.

Les fonctions génitales ne semblent pas être altérées par les extraits pituitaires ; M. A. Carraro, seul, a pu interrompre une grossesse chez une lapine par des injections intra-veineuses d'extrait hypophysaire.

La substance hypophysaire, malgré son pouvoir hypertenseur considérable, n'exerce aucune action nocive sur les vaisseaux et, en particulier, sur l'aorte ; si M. A. Baduel a obtenu des lésions athéromateuses très nettes, MM. G. Étienne et J. Parisot n'ont trouvé sur plusieurs animaux que deux altérations d'origine douteuse et M. A. Carraro et nous-même n'avons fait que des constatations négatives. MM. G. Étienne et J. Parisot ont signalé l'hypertrophie du cœur, hypertrophie que nous avons retrouvée chez quatre de nos lapins : ce fait est très intéressant, si intéressant même qu'il faudrait le confirmer par d'autres expériences. Je rappelle que nos quatre lapins avaient des lésions du parenchyme rénal.

L'intensité des effets produits par la médication hypophysaire varie avec le mode d'administration ; elle est maxima pour les injections intra-veineuses, moindre pour les injections intra-péritonéales et les injections sous-cutanées, moindre encore pour le traitement par ingestion.

Les propriétés de l'extrait hypophysaire total et de l'extrait de lobe postérieur sont très différentes de celles de l'extrait surrénal ; ce dernier, en effet, provoque rapidement de graves altérations par action hypertensive et par action toxique, lèse profondément l'aorte, stimule l'hypophyse (peut-être par simple action toxique) et n'a pas, sur le corps thyroïde, cette action qui appartient en propre à la glande pituitaire.

Note additionnelle. — MM. C. Parhon et M. Golstein, dans leur travail qui vient de paraître, signalent les

modifications des organes qu'ils ont obtenues chez le chien, grâce à un traitement hypophysaire par ingestion :

Thyroïde : aspect normal ;

Testicule : atrophie des tubes séminifères ;

Ovaire : résultats douteux ;

Surrénales : une fois sur deux, hypertrophie et hyperplasie ;

Foie : dégénérescence graisseuse ;

Rate : aspect normal ;

Reins : lésions parenchymateuses.

CHAPITRE VIII

SUR LE ROLE ANTITOXIQUE DE L'HYPOPHYSE ET DE SES EXTRAITS

L'hypophyse subit des modifications considérables dans les infections et les intoxications.

M. Guerrini a injecté du chlorhydrate de pilocarpine à des chiens et à des lapins et a remarqué que cette substance activait manifestement la sécrétion de l'hypophyse. Il a provoqué chez des chiens et des lapins des intoxications endogènes et exogènes soit aiguës, soit chroniques. Il a employé comme poisons exogènes la toxine diphtérique et le sérum d'anguille ; il a déterminé des intoxications endogènes en liant l'intestin, l'uretère, le cholédoque. Ces expériences lui ont fait poser les conclusions suivantes : dans les intoxications expérimentales aiguës, on voit se produire une augmentation, puis une diminution des phénomènes sécrétoires de la pituitaire ; dans les intoxications expérimentales chroniques, il y a augmentation persistante et progressive de ces phénomènes sécrétoires. Chez les animaux qui meurent par intoxication, les cellules hypophysaires ont, pour la plupart, le caractère d'éléments

épuisés. L'injection du sérum d'animaux intoxiqués expérimentalement à d'autres animaux, amène chez ces derniers une augmentation marquée de l'activité sécrétoire de l'hypophyse.

M. Gemelli a injecté à des animaux des toxines microbiennes et des poisons divers ; il a eu des résultats analogues à ceux de M. Guerrini. Si l'on examine des hypophyses de cobayes, vingt-quatre heures après que ceux-ci ont reçu la septième ou la huitième injection toxique, on trouve, nous rapporte cet auteur, un fait caractéristique : les cellules chromophiles prolifèrent et présentent de nombreuses figures de karyokinèse. Le nombre des cellules en karyokinèse est d'autant plus grand que l'action de la toxine inoculée a été plus lente et plus continue.

M. P. Thaon a soumis deux lapins à des injections de pilocarpine. Ces animaux recevaient, tous les deux jours, une injection intra-veineuse d'un demi-centigramme de chlorhydrate de pilocarpine ; ils sont morts l'un au trente et unième jour, l'autre au quarantième jour. L'examen histologique révéla une hyperplasie hypophysaire très caractérisée. Au contraire, l'hypophyse d'un lapin qui avait subi une injection de pilocarpine et avait été sacrifié au bout de deux heures, ne présentait aucune modification apparente. M. P. Thaon fit une autre expérience ; il injecta de la toxine diphtérique pure à un jeune bélier de 18 mois, l'animal mourut quelques jours après ; l'hypophyse présentait des lésions cellulaires intenses et diffuses.

M. R. Pirone a examiné l'hypophyse de chiens et de

lapins rabiques et y a trouvé de graves altérations.

J'ai, de mon côté, constaté une hyperactivité sécrétoire pituitaire extrêmement nette et souvent même une hypertrophie macroscopique de la glande chez des lapins que j'avais soumis à une intoxication prolongée par la toxine éberthienne (ingestions ou injections intra-péritonéales répétées de culture en bouillon de bacille d'Eberth filtrée). On sait que le lapin offre une très grande résistance au bacille d'Eberth et à ses toxines : mon intoxication a été peu intense et chronique.

Certains faits physiologiques spontanés ou provoqués conduisent à des constatations analogues. Les animaux dont on provoque la mort par inanition offrent dans le premier tiers de l'abstinence une légère augmentation de la sécrétion hypophysaire et, dans les deux derniers tiers, une décroissance progressive ; on ne trouve, après la mort, aucune trace des produits de sécrétion (Guerrini). Les hypophyses des femelles gravides sont toujours en légère hyperactivité. Enfin, la glande pituitaire qui est en hypofonction chez les marmottes en léthargie, marmottes soumises par conséquent à un minimum d'intoxication, présente chez ces mêmes marmottes, peu après le réveil, de nombreuses figures de karyokinèse (Gemelli).

L'hypophyse réagit aux infections et aux intoxications : aux intoxications aiguës correspond une hyperactivité passagère qui est rapidement remplacée par un épuisement progressif ; aux intoxications chroniques répond un hyperfonctionnement bien marqué qui ne

fera place que très tardivement à l'hypofonctionnement. C'est là une règle générale, qui, comme toutes les règles, possède des exceptions. Ces constatations histologiques rendent probable le rôle antitoxique de l'hypophyse ; elles ne le rendent pas certain.

Pour compléter cette étude, j'ai employé le procédé utilisé par M. Oppenheim dans ses recherches sur la surrénale. J'ai préparé, d'une part, des macérations d'extrait pituitaire total sec et de substance hypophysaire fraîche et, d'autre part, des solutions de toxiques divers (arséniate de potasse, atropine, cyanure de mercure, strychnine, urines humaines). J'ai, dans une première série, injecté l'extrait glandulaire mélangé préalablement *in vitro* avec le toxique et, dans une deuxième série, injecté l'extrait, puis le toxique, ou le toxique, puis l'extrait. Des animaux témoins recevaient le toxique sans extrait hypophysaire. J'ai obtenu des résultats contradictoires ou paradoxaux et, par conséquent, tout à fait négatifs.

J'ai commencé une série d'expériences avec l'intention de voir si l'extrait hypophysaire modifiait les propriétés actives du sérum (alexine, opsonine, etc.) ; je n'ai trouvé jusqu'ici aucun fait intéressant.

Les animaux chez qui l'on a provoqué une insuffisance hypophysaire expérimentale résistent-ils moins bien aux intoxications que les animaux normaux ? ce problème est encore à résoudre dans sa totalité.

Le rôle antitoxique expérimental de l'hypophyse est probable, mais n'a pas été démontré d'une façon directe ; celui de ces extraits est toujours hypothétique.

CHAPITRE IX

DE L'ASSOCIATION DES EXTRAITS HYPOPHYSAIRES AUX EXTRAITS DE SURRÉNALE, DE THYROÏDE, D'OVAIRE.

L'association des extraits hypophysaires aux extraits de surrénale, de thyroïde, d'ovaire, etc., n'a encore donné lieu qu'à un très petit nombre de recherches expérimentales. Je ne pourrai guère signaler que les travaux de M. J. Parisot et ceux que j'ai faits sous la direction et avec les conseils de M. L. Rénon ; j'indique, en outre, les constatations faites par MM. C. Parhon et M. Golstein chez un chien châtré, soumis au traitement thyro-hypophysaire.

Je citerai d'abord textuellement la communication de M. J. Parisot :

« Me basant sur les expériences de MM. Ballet et Enriquez qui, par des injections répétées d'extrait thyroïdien, sont arrivés à produire chez le chien des symptômes d'intoxication, tels que fièvre, tachycardie, diarrhée, j'ai cherché, dit M. J. Parisot, quelle pouvait être chez des animaux pareillement intoxiqués, l'action de l'extrait hypophysaire.

« J'ai utilisé pour ces recherches divisées en deux parties, le lapin adulte, du poids de 2.500 à 3.000 grammes, et des extraits thyroïdien et hypophysaire, de composition suivante : parties égales de substance et de solution physiologique à 7 p. 1.000 provenant du laboratoire Chaix. Une injection intra-veineuse journalière.

« Tout d'abord, trois lapins du même poids environ, placés dans les mêmes conditions de vie, de nourriture, reçoivent chaque jour une injection intra-veineuse de 3 centimètres cubes d'extrait thyroïdien. Six jours après, je constate chez ces animaux de l'amaigrissement, une élévation de 1°, 5 à 2° de température, de la tachycardie, de la diarrhée.

« Continuant à chacun d'eux ces mêmes injections, j'injecte à l'un une quantité d'extrait hypophysaire égale à celle d'extrait thyroïdien qu'il reçoit journellement ; deux jours après, le poids de cet animal, qui, auparavant, maigrissait, devient stationnaire et, après quatre jours, l'animal ne présente plus de diarrhée, la tachycardie est presque nulle, le poids augmente.

« Chez les deux autres animaux, au contraire, les symptômes d'intoxication persistent et s'accroissent : c'est ainsi que l'un perd 450 grammes, l'autre 580, tandis que le lapin traité par les extraits hypophysaire et thyroïdien gagne en trois jours 72 grammes.

« Dans une seconde série d'expériences, à un lapin j'injecte quantités égales d'extrait thyroïdien et hypophysaire et une même quantité d'extrait thyroïdien seul à deux autres animaux. Ces deux derniers présentent

sept jours après des symptômes tels que ceux précédemment décrits : tachycardie, élévation thermique, diarrhée et amaigrissement, alors que, douze jours après seulement, le premier animal commence à perdre du poids et a un peu de diarrhée.

« En résumé, chez l'animal intoxiqué par l'extrait thyroïdien, l'extrait hypophysaire a semblé diminuer et notablement amender les symptômes d'intoxication. D'autre part, ces deux extraits étant administrés simultanément à l'animal sain, l'extrait thyroïdien semble perdre de sa toxicité et ne produire que beaucoup plus lentement des symptômes d'intolérance. »

Mon maître M. L. Rénon et moi avons expérimenté et continuons à expérimenter sur les lapins, outre les extraits hypophysaires, les extraits de surrénale, d'ovaire, de thyroïde. Nous employons, comme pour l'hypophyse, les extraits secs préparés suivant la méthode de MM. Hallion et Carrion (1^{re} partie, chap. II) et nous fabriquons les liquides de macération conformément à la technique utilisée par nous pour la glande pituitaire (2^e partie, chap. I) : 1 gramme d'extrait sec correspond, par conséquent, à 35 centimètres cubes de liquide de macération. Les injections intra-péritonéales que nous faisons tous les deux ou trois jours, oscillent entre 5 et 40 centimètres cubes : notre dose maxima n'a donc jamais une valeur supérieure à 1 gr. 14 d'extrait sec. Tous ces extraits ont été utilisés soit séparément, soit associés les uns aux autres de façon très diverse. Si l'interprétation des injections simples est très délicate, celle des injections combinées

l'est beaucoup plus encore. Je reconnais que la plupart des résultats obtenus par nous jusqu'ici ne sont, spécialement pour les traitements associés, que des résultats provisoires. Toutes ces expériences sont longues, laborieuses et les difficultés matérielles viennent les interrompre fréquemment. Nous verrons dans l'avenir et d'après les travaux des autres auteurs et d'après les nôtres, si nous devons maintenir nos conclusions ou les modifier.

Je dirai d'abord quelques mots des effets de la surrénale, de l'ovaire et de la thyroïde, afin de rendre plus compréhensibles les constatations faites dans le cours des médications associées.

La toxicité varie et va en diminuant de la surrénale à l'hypophyse. Un lapin de 2.000 à 2.500 grammes meurt presque à coup sûr après la troisième injection intra-péritonéale de 12 à 15 centimètres cubes d'extrait surrénal; deux injections peuvent suffire et même une seule. Dans un cas, l'animal est mort immédiatement après la deuxième injection. Lorsque les quantités employées ne dépassent pas 5 à 6 centimètres cubes, les animaux maigrissent considérablement et succombent presque toujours après la sixième ou la huitième injection. Il n'est pas rare de voir survenir, dans les heures qui précèdent la mort, des hémorragies par les narines, par les oreilles.

L'extrait d'ovaire possède une toxicité accentuée qui, parfois, est aussi grande que celle de l'extrait surrénal, et cela surtout chez les mâles. Un lapin mâle est mort quatorze heures après une première injection de 12 cen-

timètres cubes. Il faut généralement 12 à 15 injections intra-péritonéales de 15 centimètres cubes pour tuer un lapin de 2.500 grammes ; la mort est annoncée par une baisse progressive du poids.

L'extrait thyroïdien administré par la voie intra-péritonéale et aux doses utilisées par nous est peu toxique. Des injections intra-péritonéales de 20 à 40 centimètres cubes et un traitement de deux ou trois mois sont indispensables pour faire apparaître la cachexie thyroïdienne.

On trouve, à l'autopsie des lapins tués par l'extrait surrénal (fait connu depuis longtemps), une congestion plus ou moins généralisée de tous les organes (poumons, foie, rate, reins, glandes vasculaires sanguines, etc...). L'hypophyse est très congestionnée et présente souvent de petits foyers hémorragiques ; les cellules éosinophiles sont extrêmement nombreuses et la glande a un aspect très net d'hyperactivité. Le corps thyroïde a une congestion qui varie du degré le plus léger au degré le plus marqué avec foyers hémorragiques ; la substance colloïde a une abondance inférieure à la normale et peut même manquer presque complètement. La surrénale est très congestionnée ; l'interprétation des coupes est très difficile et ne permet guère de définir le fonctionnement. Tous ces résultats n'ont qu'une valeur relative, puisqu'ils correspondent tous à un traitement de courte durée.

Les lapins soumis à l'extrait ovarien présentent, à l'autopsie, de la congestion généralisée d'autant plus accentuée que l'effet de la médication a été plus éner-

gique et plus brutal ; il y a, dans les cas aigus, une dilatation considérable de tous les gros troncs veineux. La surrénale est très congestionnée, offre même des foyers hémorragiques ; elle est en hypoactivité. La thyroïde, dont la congestion est beaucoup moins marquée, est riche en colloïde. L'hypophyse, lorsqu'un petit nombre d'injections a suffi pour amener la mort, est atteinte de vaso-dilatation très considérable avec gros foyers hémorragiques ; quand les lapins résistent plus longtemps, cette glande a un aspect différent : congestion légère, cellules éosinophiles assez nombreuses, gros amas de chromophobes.

Chez les lapins intoxiqués par l'extrait thyroïdien, la surrénale n'est guère modifiée, la thyroïde est très riche en substance colloïde ; quant à l'hypophyse, elle subit d'abord une légère hyperplasie, mais arrive assez rapidement à un état d'épuisement très accentué. M. Guerrini avait fait, au sujet de l'hypophyse, des constatations analogues. Quant à MM. C. Parhon et M. Golstein, ils n'ont tiré aucune conclusion précise de leurs expériences.

Nous avons associé les divers extraits en des combinaisons multiples ; je n'exposerai naturellement que les résultats obtenus en associant l'extrait hypophysaire à l'extrait surrénal, l'extrait ovarien ou l'extrait thyroïdien. Dans chaque expérience, les liquides de macération étaient préparés séparément et introduits isolément et l'un après l'autre dans la cavité péritonéale.

L'extrait hypophysaire total injecté chez un lapin neuf, en même temps que l'extrait surrénal, n'a pas

diminué la toxicité de ce dernier extrait ; il en a été de même pour l'extrait de lobe antérieur. Des lapins ayant subi plusieurs injections préalables d'extrait total hypophysaire, ont succombé dès le premier jour où l'on a joint à l'hypophyse une faible dose de surrénale (6 centimètres cubes). Par contre, des animaux soumis depuis longtemps au traitement par le lobe antérieur de l'hypophyse ont résisté beaucoup plus que des lapins sains aux injections d'extrait surrénal. L'extrait total d'hypophyse a semblé, dans certains cas, diminuer la toxicité de l'ovaire. L'association thyrohypophysaire n'a donné lieu à aucun trouble morbide apparent. Enfin, une lapine à qui nous avons injecté simultanément des doses minimales d'hypophyse, de surrénale, d'ovaire et de thyroïde, a succombé quelques heures plus tard.

Voici quelques-uns des résultats histologiques exposés schématiquement :

1° Association extrait hypophysaire total-extrait surrénal (durée du traitement très courte).

Hypophyse : Congestion considérable, cellules éosinophiles très nombreuses, substance colloïde intra et extra-cellulaire très abondante.

Thyroïde : Congestion considérable, foyers hémorragiques ; colloïde peu abondante, grosses vésicules peu nombreuses ; beaucoup de vésicules vides ou presque vides.

Surrénales : Congestion ; aspect d'une glande qui entre en hypofonction après une phase d'hyperactivité.

Foie : Congestion à prédominance péricushépatique.

Rate : Congestion.

Reins : Congestion légère.

Poumons : Congestion.

2° Association extrait de lobe antérieur-extrait surrénal, chez des animaux ayant subi préalablement dix à quinze injections d'extrait de lobe antérieur.

Hypophyse : Congestion ; grandes plaques de cellules acidophiles, mais nombreux chromophobes ; très peu de colloïde extra-cellulaire.

Thyroïde : Vésicules très volumineuses, serrées les unes contre les autres ; colloïde très abondante.

Surrénales : Léger degré d'hyperépiphrie.

Foie : Congestion.

Rate : Congestion légère.

Reins : Congestion très marquée ; lésions protoplasmiques des cellules des tubes contournés.

Poumons : Congestion légère.

3° Association extrait hypophysaire total-extrait ovarien.

Hypophyse : Congestion très marquée ; cellules éosinophiles nombreuses, mais gros amas de chromophobes ; très peu de colloïde extra-cellulaire.

Thyroïde : Pas de congestion ; aspect normal.

Surrénales : Pas de congestion nette ; léger degré d'hypoactivité.

Foie : Congestion.

Rate : Congestion légère.

Reins : Pas de congestion nette ; aucune lésion apparente des glomérules, lésions protoplasmiques en îlots des cellules des tubes contournés.

Poumons : Congestion légère.

4° Association extrait hypophysaire total-extrait thyroïdien.

Hypophyse : Aspect normal.

Thyroïde : Aspect normal ; colloïde abondante.

Surrénales : Léger degré d'hyperépiphrie.

Foie : Dégénérescence granulo-graisseuse à la périphérie du lobule.

Reins : Aspect normal.

Rate : Aspect normal.

Poumons : Congestion légère.

La lapine à laquelle nous avons injecté simultanément des doses minimales des quatre extraits (hypophyse, surrénale, ovaire, thyroïde) avait de la congestion généralisée.

De l'ensemble de ces recherches, nous pouvons tirer quelques conclusions, dont nous apprécierons toute l'importance, lorsque nous étudierons la médication opothérapique chez l'homme. L'association de l'extrait surrénal à l'extrait hypophysaire total ou à l'extrait de lobe postérieur, n'est pas avantageuse. L'extrait surrénal apporte un coefficient toxique considérable, et, surtout, son action hypertensive propre s'ajoute à l'action hypertensive du produit hypophysaire, ce qui produit des désordres circulatoires considérables. Il sera préférable d'utiliser ces deux extraits séparément et successivement, quand l'hypophyse et la surrénale du sujet traité seront toutes les deux en état d'hypofonctionnement. L'extrait surrénal stimulera l'hypophyse et l'extrait hypophysaire activera la sécrétion surrénale.

Dans l'association ovaro-hypophysaire, l'extrait ova-

rien supprime plus ou moins complètement l'effet spécial que l'extrait hypophysaire total et l'extrait de lobe postérieur possèdent sur le corps thyroïde. Nous savons, d'ailleurs, que l'extrait ovarien provoque une vaso-dilatation très accentuée du corps thyroïde, alors que l'extrait pituitaire total et l'extrait de lobe postérieur ont un effet exactement inverse.

Chez un animal soumis au traitement combiné thyro-hypophysaire, l'extrait thyroïdien annihile en tout ou en partie l'action spécifique exercée par l'extrait hypophysaire total sur le corps thyroïde et l'extrait total, de son côté, empêche la production de la cachexie thyroïdienne.

Ces considérations sont les seules que je signalerai à l'heure actuelle, car celles que je pourrais y ajouter, ne reposent pas encore sur une base suffisamment solide.

MM. C. Parhon et M. Golstein ont fait ingérer de la macération thyro-hypophysaire à un chien châtré; l'examen histologique des organes leur a donné les résultats suivants :

Hypophyse : Congestion considérable ; nombreuses cellules éosinophiles.

Thyroïde : Colloïde abondante.

Surrénale : Aspect normal.

Pancréas : Aspect normal.

Foie : Congestion très accentuée.

Rein : Congestion très accentuée.

CHAPITRE X

LES MODIFICATIONS DE L'HYPOPHYSE CONSÉCUTIVES A L'ABLATION OU A LA DESTRUCTION DES AUTRES GLANDES A SÉCRÉTION INTERNE.

Nous examinerons successivement les modifications de l'hypophyse qui surviennent après l'ablation du corps thyroïde, celle des parathyroïdes, celle des surrénales, et enfin celle des glandes génitales.

§ 1. — Modifications de l'hypophyse consécutives à la thyroïdectomie.

En 1888, Rogowitsch pratiqua la thyroïdectomie chez des chiens et des lapins. Chez les chiens, l'hypertrophie de l'hypophyse apparut lorsque la survie fut longue de plusieurs mois. Chez les lapins, sur 26 ayant subi la thyroïdectomie complète avec ablation des glandules, 6 moururent en quelques jours, sans avoir présenté aucune modification nette de l'hypophyse; les 20 autres furent sacrifiés de deux à dix semaines après l'opération. Les altérations de l'hypo-

physe apparurent au bout de huit à quinze jours et présentèrent une intensité parallèle à la durée de la survie. Chez les chiens comme chez les lapins, elles consistaient essentiellement en une augmentation de volume du protoplasma cellulaire, qui présentait des vacuoles de plus en plus considérables, et en une diminution très marquée des cellules chromophobes. Le poids de la glande pouvait, chez les lapins, atteindre 4 centigrammes.

Stieda, répétant les expériences de Rogowitsch, pratique sur six lapins adultes l'ablation des thyroïdes et des glandules et constate une augmentation de volume de la glande déjà très nette au bout de huit jours et progressivement croissante. Douze semaines après l'opération, l'hypophyse a un poids double du poids normal. Cette hypertrophie est due à l'accroissement de la masse sanguine contenue dans la glande et à l'augmentation du volume des cellules chromophobes. Les cellules chromophiles (éosinophiles) ne présentent aucune modification.

Tizzoni et Centanni examinent l'hypophyse chez deux chiens thyroïdectomisés morts l'un, un an et demi, l'autre, quatre ans après l'opération et y observent, surtout dans les parties centrales, des altérations histologiques analogues à celles que Rogowitsch avait décrites antérieurement.

M. Gley trouve, chez un lapin thyroïdectomisé depuis un an, une hypophyse pesant 10 centigrammes (au lieu de 2).

Hofmeister montre que, chez le lapin normal, le

poids moyen de l'hypophyse est de 1 cgr. 5 à 2 centigrammes, alors que, chez le lapin thyroïdectomisé, il atteint jusqu'à 4 centigrammes.

Léonhardt pratique la thyroïdectomie sur six lapins. A partir du 80^e jour apparaît une augmentation croissante du volume de l'hypophyse : chez un lapin tué le 126^e jour, la glande pesait 31 milligrammes. Il y a, d'après Léonhardt, accroissement du volume et du nombre des cellules.

Horsley, V. Eiselsberg, Lusena confirment ces résultats.

Traina enlève le corps thyroïde à plusieurs lapins, mais ses animaux meurent huit à quinze jours après l'opération, c'est-à-dire avant que l'hypertrophie hypophysaire ait pu se constituer nettement.

M. L. Alquier fait subir à des chiens l'ablation du corps thyroïde et arrive aux conclusions suivantes :

La thyroïdectomie unilatérale ou en deux temps détermine une augmentation du volume de l'hypophyse et des signes d'hyperfonctionnement (hyperproduction de substance colloïde aux dépens de la partie centrale du lobé glandulaire; état vésiculeux du noyau sans caryocinèse nette). Cette hyperfonction de l'hypophyse, évidente après plusieurs semaines, semble néanmoins ébauchée dès les premiers jours. Il y aurait parfois des lésions dégénératives.

M. P. Thaon pratique la thyroïdectomie chez un jeune bélier, laissant intactes les parathyroïdes. L'animal est sacrifié quarante jours après l'opération. L'examen histologique de l'hypophyse, à un faible

grossissement, montre des cellules glandulaires volumineuses, groupées en travées serrées et nombreuses. La colloïde est assez abondante ; on en retrouve dans les capillaires. Il y a de nombreux « amas de noyaux ». Le réseau vasculaire de la glande a son aspect habituel. A un fort grossissement, les cellules présentent des lésions au début.

M. Cimoroni constate que, chez les animaux éthyroïdés, l'hypophyse devient turgide et augmente de volume. Cette hypertrophie serait différente de celle qui est consécutive à la castration : les coupes contiennent des cellules très grosses et d'un aspect très spécial (granulations volumineuses, nombreuses vacuoles, aspect cyanophile).

M. Torri obtient de l'hyperfonctionnement hypophysaire chez des chiens et des lapins thyroïdectomisés (hypertrophie de la glande, augmentation du nombre des chromophiles, sécrétion colloïde plus active).

M. T. Herring aurait constaté que le lobe nerveux hypophysaire présentait des modifications remarquables après la thyroïdectomie (modifications des corpuscules granuleux, hyalins et colloïdes ; altérations des cellules névrogliales).

MM. Lucien et J. Parisot affirment que le poids absolu de l'hypophyse chez les lapins thyroïdectomisés s'est toujours montré plus considérable que chez les témoins.

Les résultats obtenus par MM. C. Parhon et M. Golstein confirment toutes ces expériences.

En résumé, des faits expérimentaux aussi nombreux

qu'indiscutables prouvent que l'hypophyse s'hypertrophie généralement après la thyroïdectomie et que l'examen histologique révèle un hyperfonctionnement plus ou moins accentué et à des degrés divers (hyperactivité absolue ou hyperactivité avec signes d'épuisement, etc.).

§ 2. — Modifications de l'hypophyse consécutives à la parathyroïdectomie.

La plupart des thyroïdectomies exposées dans le paragraphe précédent sont en réalité des thyro-parathyroïdectomies.

M. Torri, chez des chiens et des lapins parathyroïdectomisés, observe l'hypertrophie de l'hypophyse avec augmentation du nombre des chromophiles et de la sécrétion colloïde.

M. Cimoroni constate que la parathyroïdectomie n'amène aucune modification au niveau de l'hypophyse : la survie de ses animaux a été très courte.

M. Pepere pratique la parathyroïdectomie externe sur le lapin : l'hypophyse s'hypertrophie, les cellules chromophiles deviennent très abondantes, la glande se congestionne, les produits de sécrétion cellulaire augmentent ; enfin, de grosses cellules à noyau vésiculaire, à granulations volumineuses et à teinte cyano-phile, se montrent dans les coupes.

MM. C. Parhon et M. Golstein observent au niveau de l'hypophyse du chien, après la parathyroïdectomie externe, une éosinophilie manifeste avec augmentation de la colloïde.

La parathyroïdectomie est donc susceptible de provoquer l'hypertrophie de l'hypophyse ainsi que l'hyperfonctionnement de cette glande.

**§ 3. — Modifications de l'hypophyse consécutives
à l'ablation des capsules surrénales.**

M. Boinet, sur cinquante autopsies d'animaux auxquels il avait enlevé les capsules surrénales, a trouvé quatre fois une augmentation de volume de la pituitaire.

M. Marengi aurait observé, outre l'hypertrophie et des signes d'hyperactivité, des figures mitotiques dans la portion glandulaire de l'hypophyse chez des cobayes, des chiens et des chats acapsulés.

M. L. Alquier ne constata qu'un hyperfonctionnement léger de l'hypophyse après l'extirpation des surrénales, mais ses animaux n'eurent qu'une survie très courte.

L'ablation des capsules surrénales peut, par conséquent, causer l'hypertrophie et l'hyperfonctionnement de la glande pituitaire.

**§ 4. — Modifications de l'hypophyse consécutives
à l'ablation des glandes génitales.**

M. Fichera, dans une première série de recherches, étudie l'hypophyse comparativement chez 50 coqs et 50 chapons, chez 5 taureaux et 5 bœufs, chez 5 buffles châtrés et chez 5 non châtrés. Il trouve, comme poids moyen de la glande : chez le coq, 0 gr. 0133 et chez

le chapon, 0 gr. 0267; chez le taureau, 3 gr. 35, et chez le bœuf, 4 gr. 46; chez le buffle non châtré, 1 gr. 80 et chez le buffle châtré, 3 gr. 45.

Les hypophyses des animaux châtrés présentent une vaso-dilatation relativement considérable et de nombreuses cellules éosinophiles à noyau vésiculeux.

M. Fichera remarque, en outre, chez trois jeunes coqs auxquels il enlève les testicules et qu'il tue après 5, 20, 25 jours, que les modifications histologiques de la pituitaire s'ébauchent dès les premiers jours qui suivent l'intervention.

En injectant à trois chapons, sous la peau, de l'extrait testiculaire de coq et en tuant les animaux à divers intervalles après les injections, il constate qu'une à deux injections suffisent pour que l'hypophyse du chapon présente une diminution d'activité et reprenne l'aspect de l'hypophyse de coq; lorsque l'on cesse les injections, l'hyperactivité ne tarde pas à reparaitre (1).

Dans une deuxième série de travaux, M. Fichera étudie les effets de l'ablation des ovaires sur l'hypophyse, chez trois cobayes et trois lapines qu'il tue 10, 20 et 30 jours après l'ovariotomie. Il obtient une augmentation du volume de l'hypophyse (chez les cobayes : 0 gr. 015 à 0 gr. 022, au lieu de 0 gr. 015, poids moyen normal; chez les lapines, 0 gr. 02 à 0 gr. 031, au lieu de 0 gr. 016 à 0 gr. 018, poids moyen normal) et, au

(1) MM. C. PARHON et M. GOLSTEIN ont fait ingérer des testicules de chien à un jeune chat; ils auraient obtenu une éosinophilie hypophysaire très marquée.

microscope, les mêmes modifications histologiques que chez les mâles châtrés.

M. Cimoroni aurait constaté les mêmes résultats.

M. Barnabo fait subir à des animaux mâles l'ablation d'un testicule et lie le canal déférent du côté opposé: l'hypophyse augmente de volume comme chez les animaux châtrés.

Les recherches de MM. C. Parhon et M. Golstein établissent que la castration ovarienne et surtout la castration testiculaire amènent l'hypertrophie hypophysaire avec prédominance des éosinophiles.

En un mot, les expériences montrent que l'hypophyse, après la castration, s'hypertrophie et entre en hyperactivité.

§ 5. — Conclusions.

Tous les faits que je viens d'exposer semblent indiquer que l'ablation de la thyroïde, des parathyroïdes, des capsules surrénales ou des glandes génitales amène l'apparition de l'hypertrophie macroscopique de l'hypophyse et l'hyperfonctionnement pituitaire (1). Les variétés cellulaires décrites par MM. Cimoroni, Pepere, etc., ne permettent pas encore de supposer qu'il existe plusieurs types distincts d'hypertrophie hypophysaire, dont chacun correspondrait à l'extirpa-

(1) MM. G. PARHON et GOLSTEIN ont examiné l'hypophyse après la splénectomie, la ligature des conduits pancréatiques, mais n'ont tiré aucune conclusion de leurs résultats.

tion d'un organe déterminé. Comme le dit M. Pepere : « On doit retenir plutôt que l'hypophyse se ressent plus ou moins vite, avec plus ou moins d'intensité, de toutes ces modifications, évidentes ou cachées, que le manque partiel ou total d'organes spéciaux porte dans les échanges complexes de l'organisme animal. »

Comment doit-on interpréter toutes ces constatations ? Deux théories sont en présence. Dans la première, on fait observer que la suppression de la thyroïde, etc., cause la production et l'accumulation de substances toxiques abondantes ; l'hypophyse s'hypertrophie, non parce qu'on a enlevé une autre glande à sécrétion interne, mais parce que l'intoxication ainsi créée l'a fait réagir comme le feraient les intoxications les plus banales. Dans la deuxième théorie, on suppose que les glandes à sécrétion interne constituent un ensemble dans lequel chacun des éléments a, vis-à-vis des autres, ou un pouvoir exciteur, ou un pouvoir modérateur, ou un pouvoir de suppléance. Après l'ablation d'une glande, les autres peuvent entrer en hyperactivité, soit par un phénomène de suppléance, soit parce que l'organe qui modérait leur fonctionnement a disparu.

La théorie antitoxique et la théorie de la synergie glandulaire sont beaucoup moins antagonistes qu'on ne pourrait le supposer ; je crois qu'il faut non choisir l'une ou l'autre, mais les adopter toutes les deux. L'hypophyse réagit aux intoxications, nul ne peut le nier, mais, d'autre part, les faits physiologiques et histologiques que nous avons cités dans ce chapitre (expé-

rience de M. Fichera) et dans les chapitres précédents (action des extraits hypophysaire et ovarien sur la thyroïde) nous obligent à poser en principe que des liens étroits, dont la plupart sont encore inconnus, unissent entre elles l'hypophyse et les différentes glandes à sécrétion interne. Quelle est la nature des rapports interglandulaires? Les uns admettent, ce qui est mon opinion, que les produits de sécrétion passent dans le sang et vont agir directement sur les différents parenchymes glandulaires; d'autres pensent que le système nerveux central doit entrer en jeu et servir d'intermédiaire.

Chez les animaux qui ont subi l'ablation de la thyroïde, des surrénales ou des glandes génitales, l'hypophyse s'hypertrophie par réaction toxique et par rupture de l'équilibre interglandulaire. Il est difficile, pour ne pas dire impossible, de délimiter la part exacte de chacun de ces facteurs. D'un autre côté, il n'est pas commode de définir l'action que les surrénales, les glandes génitales, le corps thyroïde possèdent sur la glande pituitaire. Les glandes génitales paraissent avoir un rôle modérateur; le corps thyroïde a peut-être une fonction semblable: je crois, avec M. F. Masay et d'autres auteurs, que l'hypophyse ne peut pas suppléer le corps thyroïde et réciproquement. Quant à la surrénale, le problème est encore plus complexe: quelle influence a-t-elle sur la glande pituitaire?

CHAPITRE XI

INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE EXPÉRIMENTALE (HYPOPHYSECTOMIE ET SÉRUM HYPOPHYSO- TOXIQUE).

L'insuffisance hypophysaire expérimentale peut être produite soit par hypophysectomie, soit à l'aide d'un sérum hypophysotoxique.

§ 1. — Insuffisance hypophysaire expérimentale par hypophysectomie.

De très nombreux auteurs ont pratiqué l'hypophysectomie sur les animaux; ils ont utilisé des méthodes très diverses et préconisé des voies d'accès très variables. Je ne décrirai pas toutes ces techniques; on en trouvera l'exposé dans le travail de M. Paulesco. Je ferai seulement un bref examen critique des résultats obtenus.

L'hypophysectomie s'accompagne toujours d'un shock opératoire considérable, shock qui suffit pour expliquer la plupart des symptômes observés à la suite

de cette intervention. En outre, on n'arrive jusqu'à l'hypophyse qu'après avoir lésé plus ou moins profondément les méninges, la substance cérébrale, le chiasma des nerfs optiques, le sinus caverneux, etc. L'altération de tous ces organes doit certainement provoquer l'apparition de beaucoup des signes qui surviennent après l'hypophysectomie. Il faudrait délimiter exactement la part qui revient, dans le tableau clinique, au traumatisme des régions péri-hypophysaires.

Mais ce n'est là qu'une des difficultés du problème. Lorsqu'on a enlevé l'hypophyse, il n'est guère facile de savoir si l'on a fait une ablation totale ou presque totale; or, quand un fragment même minime de la glande n'est pas enlevé par l'opérateur, l'insuffisance hypophysaire peut ne pas se produire ou, du moins, ne se produire que faiblement et très lentement: ce fait est commun à toutes les glandes à sécrétion interne. Bien plus, l'autopsie la plus minutieuse ne permet pas toujours de retrouver le débris glandulaire qui, ayant échappé à l'expérimentateur, a transformé une hypophysectomie complète en apparence en une hypophysectomie incomplète en réalité.

Ces diverses constatations permettent de comprendre pourquoi les résultats des différents auteurs sont éminemment contradictoires. Selon MM. Marinesco, Vassale et Sacchi, Caselli, Pirone, Paulesco, Garnier et P. Thaon, etc., la suppression totale des fonctions hypophysaires amène plus ou moins rapidement la mort de l'animal. Pour MM. Gaglio, Lo Monaco et Van Rynberck, l'ablation ou la destruction de cet organe

ne sont pas suivies de troubles notables de la santé.

Le désaccord est le même au sujet de la durée de la survie après l'hypophysectomie ; les chiffres indiqués oscillent entre quelques heures et 10 jours, 30 jours, 50 jours et plus.

Comment se caractérise l'insuffisance hypophysaire après l'hypophysectomie ? La plupart des auteurs indiquent les symptômes suivants : abattement, apathie, somnolence, diminution croissante de la force motrice surtout dans le train postérieur, secousses musculaires, dyspnée, anorexie, amaigrissement progressif aboutissant à une cachexie mortelle. On signale, en outre, dans certains cas, de la voracité, de la diarrhée, des vomissements, de la polyurie, de l'albuminurie, de la glycosurie, des crises convulsives, etc. Il est difficile de choisir, dans cette liste, les troubles qui appartiennent en propre à l'insuffisance hypophysaire ; deux signes, pourtant, paraissent pathognomoniques : la faiblesse musculaire et l'amaigrissement avec cachexie terminale. Si M. Caselli a constaté un arrêt de développement trop marqué chez de jeunes chiens auxquels il avait enlevé le lobe antérieur de l'hypophyse, M. Paulesco n'a jamais observé aucun désordre trophique. J'ajoute que, pour M. Paulesco, l'ablation du lobe nerveux de l'hypophyse est compatible avec la survie indéfinie de l'animal et n'est suivie d'aucune manifestation pathologique apparente.

§ 2. — **Insuffisance hypophysaire expérimentale
par sérum hypophysotoxique.**

M. F. Masay, pour éviter le traumatisme et obtenir une insuffisance hypophysaire pure, a préparé un sérum hypophysotoxique suivant la méthode indiquée par MM. Demoor et Van Lint pour le corps thyroïde.

Voici, d'après cet auteur, la technique mise en usage par lui :

« Sauf pour nos premières expériences, où l'animal producteur du sérum était le lapin, nous avons généralement employé le cobaye. Cet animal réagit beaucoup mieux que le lapin dans la circonstance ; il donne un sérum plus actif sous un volume moindre. Les hypophyses de chiens étaient recueillies de la façon suivante : un chien était décapité, la cavité crânienne était ouverte immédiatement de façon aseptique et l'hypophyse enlevée était triturée sans retard dans 2 centimètres cubes de solution physiologique.

« Nous pratiquons l'injection au moyen d'une simple pipette bien effilée. Nous l'enfonçons par une toute petite ouverture pratiquée dans la peau, à travers la paroi musculo-séreuse. Une goutte de collodion et un peu de ouate suffisent au pansement.

« Nous avons dû tâtonner longtemps pour savoir la quantité de tissu hypophysaire qui pouvait être injectée impunément en une dose. Cette quantité nous a finalement paru être d'une hypophyse pour la première injection. Pour les suivantes, cette quantité pouvait être

légèrement augmentée, sans dépasser cependant la dose de deux hypophyses.

« Une autre question importante est celle de savoir combien de fois il convient de répéter l'injection avant de saigner l'animal. Après deux ou trois injections, il commence à maigrir et son état devient bientôt inquiétant. Quand il s'agit du lapin, qui est beaucoup plus robuste, on peut faire en six fois l'injection d'une douzaine d'hypophyses de chien. Mais quand il s'agit du cobaye, il importe d'être beaucoup plus prudent. Nous nous sommes arrêtés en dernier lieu à la technique suivante, qui ne nous a donné que de bons résultats : premier jour, injection d'une hypophyse de chien à un cobaye d'au moins 600 grammes ; troisième jour, injection d'une glande ; cinquième jour, injection d'une glande ; septième jour, injection d'une glande ; neuvième jour, injection de deux glandes ; onzième jour, saignée.

« Pour l'injection du sérum cytotoxique aux chiens, il importe aussi de prendre quelques précautions : les recherches sur l'anaphylaxie ont démontré le danger qu'il y a à répéter trop souvent les injections et à varier les voies d'injection. Nous nous sommes donc bornés à faire deux ou trois injections sous-cutanées du sérum. Enfin, nous avons pensé qu'il était préférable d'opérer sur des animaux jeunes pour pouvoir observer, en même temps que les symptômes de l'état général, les modifications qui pouvaient se produire sur l'accroissement. »

M. F. Masay a traité dix chiens suivant cette méthode : trois sont morts rapidement ; un, après avoir présenté

des symptômes morbides, s'est rétabli et a conservé, pendant plusieurs mois, toutes les apparences de la santé; quant aux autres, leur survie a été de quelques semaines à quelques mois. M. F. Masay a constamment observé les symptômes suivants :

1° Amaigrissement par régression musculaire et disparition graduelle du pannicule adipeux ;

2° Affaiblissement musculaire très caractérisé ;

3° Affaissement du train postérieur, démarche plantigrade, écartement des membres, courbure du dos ;

4° Modifications du squelette : gonflement épiphysaire et déformations diverses.

Il faut ajouter des altérations fugitives ou exceptionnelles, parmi lesquelles se trouve l'exophtalmie.

M. F. Masay a fait l'examen histologique des hypophyses de ces chiens ; il y a trouvé constamment des lésions accentuées. Chez un chien mort dix jours après l'injection, les cellules hypophysaires sont normales, mais quelques-unes seulement ont de rares granulations ; dans la glande pituitaire d'un chien mort assez longtemps après l'injection (au moins six semaines), toutes les cellules sont petites, chromophobes et tassées les unes contre les autres ; enfin, l'hypophyse d'un animal ayant succombé plusieurs mois après les injections présente de graves altérations (nécrose, dégénérescence des noyaux, etc.). M. F. Masay, en se basant sur ces lésions, affirme que son sérum a un pouvoir cytotoxique spécifique et que les injections de ce sérum hypophysotoxique provoquent l'apparition d'une insuffisance hypophysaire pure. Il fait remarquer, en outre,

que les différents symptômes signalés par lui se retrouvent dans l'insuffisance hypophysaire décrite par les expérimentateurs après l'hypophysectomie.

Les résultats de M. F. Masay ont une importance considérable, mais sont-ils exempts de toute critique ? Cet auteur (sauf dans un cas) ne semble pas avoir examiné la thyroïde ; il en est de même pour les surrénales, le foie, les reins, les glandes génitales, etc. Cette observation, d'ailleurs, s'applique également aux travaux de MM. Demoor et Van Lint sur la thyroïde. Beaucoup de faits semblent prouver que tout sérum cytotoxique a, outre une action principale sur le tissu de même nom, une action secondaire sur les tissus de structure voisine ou même de structure très différente. En outre, la modification de la sécrétion hypophysaire doit amener, grâce aux rapports interglandulaires, des réactions variées au niveau des autres glandes à sécrétion interne. L'étude systématique de tout le système glandulaire aurait été très précieuse, car elle aurait permis de mieux déterminer l'insuffisance hypophysaire proprement dite et, d'autre part, elle aurait été d'un grand secours pour l'examen des connexions interglandulaires. J'ai entrepris une série d'expériences avec le désir d'observer les effets d'un sérum hypophysotoxique préparé suivant une méthode un peu différente de celle de M. F. Masay ; l'étude complète de toutes les glandes à sécrétion interne (foie et reins y compris) m'a déjà fourni des indications curieuses que je publierai plus tard, après de nouvelles recherches.

Il reste enfin à interpréter les lésions osseuses.

M. F. Masay reconnaît que les os malades étaient peu résistants et donnaient, à la radiographie, une image beaucoup plus claire que les os normaux ; il y avait apparemment une richesse moins grande en sel calcaire. Il ne s'agit donc pas là d'un processus ostéogénique normal avec hyperproduction de tissu osseux normal.

Quoi qu'il en soit, il n'en reste pas moins manifeste que M. F. Masay a provoqué chez les animaux, à l'aide de son sérum, l'apparition des principaux troubles qui surviennent après l'hypophysectomie : amaigrissement, affaiblissement musculaire, affaissement du train postérieur, cachexie progressive.

Note additionnelle. — MM. C. Parhon et M. Golsstein ont cherché à déterminer l'action d'un sérum hypophysotoxique préparé par eux et n'ont obtenu jusqu'ici aucun résultat précis.

TROISIÈME PARTIE

RECHERCHES CLINIQUES

CHAPITRE PREMIER

LES EXTRAITS HYPOPHYSAIRES CHEZ L'HOMME SAIN

L'action des extraits hypophysaires chez l'homme sain a été très peu étudiée.

En 1896, MM. Mairet et Bosc injectèrent à un homme en bonne santé deux glandes pituitaires de bœuf dans une même journée. Ils virent apparaître un malaise général avec légère élévation de la température, augmentation de la fréquence du pouls, état saburral léger ; en outre, les urines furent plus abondantes et plus riches en urée et en phosphates. Cet état dura vingt-quatre heures. Ils firent ingérer de la substance hypophysaire à un sujet normal, sans effet apparent.

En 1897, M. Schiff administra de la glande pituitaire à un homme sain sans produire aucun trouble net de la sécrétion urinaire.

En 1907, M. J. Parisot injecta de l'extrait hypophysaire à des hommes normaux (injection de 3 centimètres cubes d'un extrait composé à parties égales d'extrait glandulaire et de solution physiologique) ou leur fit ingérer des doses d'extrait variant de 0 gr. 50

à 1 et 2 grammes. Il obtint constamment une élévation de la pression sanguine avec ralentissement du pouls ; la diurèse fut toujours plus abondante, mais l'excrétion des produits urinaires ne subit aucune modification. Le sommeil fut plus profond. Dès la cessation du médicament, la pression retomba en quelques jours à son chiffre de départ.

Nous avons fait, dès 1906, des expériences du même genre ; nous aurions dû en citer les résultats dans notre note du 22 janvier 1907. Des sujets normaux adultes ont ingéré soit de l'extrait sec total d'hypophyse (0 gr. 10 à 0 gr. 50 par jour), soit de l'extrait sec de lobe postérieur (0 gr. 10 à 0 gr. 40), soit de l'extrait sec de lobe antérieur (0 gr. 10 à 0 gr. 50). L'extrait utilisé pour les hommes normaux comme pour les malades, était préparé suivant la méthode indiquée par MM. Hal lion et Carrion (première partie, chapitre II) ; voici « la valeur glandulaire fraîche » de cet extrait :

Une glande fraîche de bœuf = 0 gr. 80 d'extrait sec total.

Un lobe antérieur frais = 0 gr. 67 d'extrait sec de lobe antérieur.

Un lobe postérieur frais = 0 gr. 43 d'extrait sec de lobe postérieur.

La médication par l'extrait de lobe antérieur ne donna lieu, chez ces adultes, à aucun symptôme anormal. L'extrait total produisit une élévation de la pression artérielle (2 à 4 centimètres au sphygmomètre de Potain) avec ralentissement du pouls et augmentation de la diurèse ; l'appétit devint, souvent, plus considérable, d'où augmentation des aliments ingérés et accroissement de l'azote et des phosphates urinaires.

Pendant toute la durée de l'expérience, les sujets traités eurent un sommeil excellent. Je pus constater un fait qui est commun à toutes les médications prolongées : une certaine accoutumance ne tardait pas à s'établir et, pour maintenir la pression artérielle et la diurèse à leur niveau élevé, je devais augmenter les doses. D'ailleurs, à un moment déterminé et malgré l'accroissement progressif des quantités prescrites, pression et diurèse diminuaient, mais se maintenaient au-dessus du chiffre normal pendant tout le traitement et même deux ou trois jours après qu'il avait pris fin. Lorsque la dose employée restait la même, ce phénomène d'accoutumance apparaissait quatre et cinq jours et même moins après le début de la médication ; quand on augmentait les doses, l'accoutumance définitive, si je puis m'exprimer ainsi, se montrait vers le douzième ou le quinzième jour. Certains sujets réagissaient plus ou moins vite : tous les médicaments et surtout les médicaments opothérapiques donnent lieu à cette constatation. « Il semble, a dit M. J. Parisot, que, chez certains individus, un extrait produise (en ingestion et à mêmes doses) des modifications beaucoup plus importantes que chez d'autres : il est impossible, en effet, de savoir à coup sûr si le sujet sur lequel on pratique les recherches ne présente pas une lésion quelconque de l'organisme, telle, qu'elle modifiera dans un sens ou dans l'autre le résultat qui devait se produire : il y a, de plus, la réceptivité de chacun dont il faut tenir compte. »

L'extrait de lobe postérieur a eu, à dose égale, une

action plus marquée que celle de l'extrait total : les effets de ces deux extraits eurent la plus grande analogie.

Ni les autres auteurs ni moi, n'avons traité les enfants normaux par la médication hypophysaire ; nous ne savons pas si la substance pituitaire influence le développement d'enfants sains en apparence.

Je n'ai, dans tous ces examens, observé aucun malaise général ni aucun trouble circulatoire : les extraits hypophysaires, employés aux doses indiquées par moi, peuvent par conséquent être considérés, dans la pratique, comme ne possédant aucune toxicité.

Élévation de la pression artérielle, ralentissement du pouls, augmentation de la quantité des urines, etc., se retrouvent chez les malades que l'on soumet à l'extrait hypophysaire.

CHAPITRE II

LES EXTRAITS HYPOPHYSAIRES DANS LES MALADIES

L'usage thérapeutique de l'extrait hypophysaire est de date relativement récente. En 1895, MM. P. Marie et Marinesco, après MM. Bard et Bramwell, firent ingérer de la substance pituitaire à des acromégaliques ; leur exemple fut suivi par de nombreux auteurs que nous énumérerons plus tard. En 1896, MM. Mairet et Bosc traitèrent des épileptiques par l'opothérapie hypophysaire ; M. Caselli, quatre ans après, soumit à cette médication deux individus atteints de lypémanie. En 1906, mon maître M. L. Rénon et moi connaissant, d'une part, les idées de M. Salmon sur l'origine hypophysaire possible de la maladie de Basedow et, d'autre part, les propriétés vasculaires des extraits pituitaires décrites par les physiologistes, nous avons commencé à prescrire l'extrait sec d'hypophyse dans diverses maladies : goitre exophtalmique, fièvre typhoïde, tuberculose pulmonaire, pneumonie, grippe, diphtérie, myocardite, etc... Nos premiers résultats furent publiés le 22 janvier 1907 ; une note complémentaire parut le

23 avril 1907. M. Cl. Vincent et moi avons communiqué à la Société de Neurologie le 7 février 1907, un cas de myasthénie bulbo-spinale très amélioré et même guéri par la médication hypophyso-ovarienne; à la même séance, MM. Léopold Lévi et H. de Rothschild présentèrent trois enfants arriérés et anormaux traités avec succès par l'opothérapie hypophysaire. Le 15 mai et le 15 juin 1907, M. J. Parisot publia des recherches très intéressantes, entreprises dans un but identique au nôtre. Dans la suite, les travaux se multiplièrent : thèse de M. J. Azam, faite avec des documents recueillis dans le service de M. L. Rénon; article de M. Trerotoli; communications de M. J. Parisot, de MM. Léopold Lévi et H. de Rothschild, de MM. C. Parhon et C. Urechia, de MM. L. Rénon et Arthur Delille, de MM. Sollier et Chartier, nouvelles notes de MM. L. Rénon et Arthur Delille (9 décembre 1908 et 16 janvier 1909), etc... Pour compléter cette liste, je dois ajouter que MM. Axenfeld, Elschnig, Fleischer, etc., ont indiqué en 1907 les résultats qu'ils avaient obtenus en traitant la « dégénérescence adiposo-génitale » par la poudre d'hypophyse.

Je ferai l'exposé méthodique de tous ces travaux afin de déterminer le rôle de la médication hypophysaire dans les infections aiguës et chroniques, les cardiopathies, les maladies des glandes à sécrétion interne, les maladies dystrophiques, les maladies nerveuses.

§ 1. — Infections aiguës et chroniques.

1° Fièvre typhoïde.

Les malades atteints de dothièmentérie ont généralement de l'hypotension artérielle, de l'instabilité du pouls, de la tachycardie (surtout dans les formes graves), de l'oligurie, de l'insomnie ; les convalescents de fièvre typhoïde ont de l'asthénie, de l'hypotension ou du moins de l'hypotension d'effort (Oddo et M. Achard), de la tachycardie continue ou paroxystique. La médication hypophysaire a combattu victorieusement tous ces symptômes.

Dans notre note du 23 avril 1907, nous avons dit : « Huit cas de fièvre typhoïde ont été traités et ils ont tous guéri. Six malades n'ont pas été baignés et, parmi ces malades n'ayant pas subi la balnéation, nous devons noter deux cas d'une gravité excessive. L'un concerne une myocardite typhique d'un pronostic désespéré ; dans l'autre, il s'agit d'une typhique qui fit une fausse couche au début de sa fièvre typhoïde et fut prise ensuite d'une infection puerpérale associée à son infection typhique. Dans tous les cas, la médication hypophysaire fut suivie d'une élévation presque immédiate de la tension artérielle : de 12, 13, 14, la tension montait à 15, 16, 17, 18, 19, 20 au sphygmomanomètre de Potain. Le pouls qui, chez plusieurs malades, s'élevait jusqu'à 130 et 140, a baissé progressivement à 110, 100, 90, 84. La température, dans deux cas, est descendue d'un à deux degrés, pour re-

monter dès qu'on cessait l'opothérapie hypophysaire. Chez tous les malades, la diurèse a été très manifeste : chez quelques-uns, la quantité d'urine a été de trois à quatre litres. Dans tous les cas, la convalescence a été extrêmement rapide. Le séro-diagnostic avait été nettement positif chez ces huit typhiques. »

Depuis le 23 avril 1907, d'autres typhiques (malades d'hôpital et malades de ville) ont été soumis à la médication hypophysaire. Les effets obtenus furent identiques, mais cette deuxième série, beaucoup plus nombreuse d'ailleurs que la première, fut moins bonne, en apparence du moins. Vingt malades furent traités : typhiques à la période d'état, typhiques à la période de convalescence. Deux sujets, dont un atteint de laryngo-typhus (1), moururent, mais ils n'avaient été soumis que trois ou quatre jours à l'opothérapie hypophysaire. Un malade du service de M. Talamon présentait une fièvre typhoïde à « forme congestive » ; il eut une hémorragie intestinale d'intensité moyenne le deuxième jour de la médication : l'élévation de la tension artérielle due à l'extrait hypophysaire, a-t-elle favorisé la production de ce symptôme ? Dans quatre cas, la maladie a réellement tourné court après l'emploi de l'hypophyse. Les typhiques des deux séries eurent tous une convalescence remarquablement courte, sans aucun phénomène asthénique ; trois furent atteints de complications bénignes (phlébites, ostéite costale).

(1) L'observation du deuxième malade a été publiée dans la thèse de M. J. Azam ; elle avait été recueillie dans le service de M. L. Rénon.

Voici le résumé de plusieurs de ces observations :

Obs. 1. — Mme de S. 32 ans.

Le 30 décembre 1906, dans la soirée, céphalée, courbature, douleurs abdominales, mouvement fébrile. Tous ces symptômes s'exagèrent le 1^{er} janvier et les jours suivants. Ni diarrhée, ni épistaxis. Le séro-diagnostic, fait en ville le 2 janvier, est positif.

Entre à l'hôpital le 7 janvier 1907, dans l'après-midi.

Le 8 janvier (neuvième jour de la maladie) :

Le matin : 39°,2, pouls 100, tension 15 au sphymomano-
mètre de Potain.

Urines des 24 heures : 1.250 grammes.

Céphalée, insomnie, langue saburrale, pas de diarrhée,
rate augmentée de volume, douleur à la pression au
niveau des fosses iliaques, taches rosées abondantes,
urines légèrement albumineuses, diazo-réaction po-
sitive, séro-diagnostic positif au 1/100°

A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'apophyse.

Le soir : 39°,5, pouls 105.

Le 9. — Le matin : 38°,5, pouls 103, tension 17

Urines des 24 heures : 2.750 grammes.

Le sommeil a été meilleur.

A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse.

Le soir : 38°,5, pouls 100.

Le 10. — Le matin : 37°,7, pouls 96, tension 19.

Urines des 24 heures : 3.350 grammes.

Sommeil excellent.

A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'apophyse.

Le soir : 38°,1, pouls 102.

Le 11. — Le matin : 37°,7, pouls 93, tension 20.

Urines des 24 heures : 3.350 grammes.

A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse.

Le soir : 38°,3.

Le 12 janvier. — Le matin : $37^{\circ},5$, pouls 84, tension 20.

Urines des 24 heures : 3.700 grammes.

A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse.

Le soir : $38^{\circ},1$.

Le 13. — Le matin : $37^{\circ},3$, pouls 88, tension 19.

Urines des 24 heures : 2.500 grammes.

A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse.

Le soir : $37^{\circ},9$.

Le 14. — Le matin : $37^{\circ},1$, pouls 92, tension 19.

Urines des 24 heures : 3.250 grammes.

A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse.

Le soir : $37^{\circ},7$.

Le 15. — le matin : $37^{\circ},2$, pouls 86, tension 18.

Urines des 24 heures : 3.250 grammes.

Pas d'extrait total d'hypophyse, suppression du traitement.

Le soir : $37^{\circ},7$.

Le 16. — Le matin : $37^{\circ},2$, pouls 92, tension 15.

Urines des 24 heures : 3.000 grammes.

Sommeil moins bon.

Le soir : $37^{\circ},6$.

Le 17. — Le matin ; $37^{\circ},2$, pouls 99, tension 15,5.

Urines des 24 heures : 3.000 grammes.

Le soir : $37^{\circ},7$.

Le 18. — Le matin : $37^{\circ},3$, pouls 99, tension 14,5.

Urines des 24 heures : 3.000 grammes.

Le soir : $37^{\circ},6$.

Le 19. — Le matin : $37^{\circ},3$, pouls 98, tension 15,5.

Urines des 24 heures : 2.750 grammes.

Le soir : $37^{\circ},7$.

Le 20. — Le matin : $37^{\circ},3$, pouls 100, tension 15.

Urines des 24 heures : 2.150 grammes.

Les jours suivants, la température oscille entre 37 et 38° , le pouls entre 96 et 104, la quantité des urines entre 1.100 et 1.300 grammes ; la tension s'élève peu à peu pour atteindre 16.

Un nouvel essai de traitement hypophysaire fait remonter la pression à 18 et 19, et tomber le pouls à 88, 84 ; deux jours après la cessation de l'opothérapie pituitaire, on a une tension de 15,5 et un pouls à 96.

Dans la convalescence survient une phlébite légère de la cuisse gauche, l'état général étant excellent.

Chez cette malade, l'extrait hypophysaire total à dose minime (0 gr. 10 par jour) a provoqué une élévation immédiate et remarquable de la pression artérielle, puis, un peu plus tard, du ralentissement du pouls. La diurèse a été très abondante ; le sommeil fut très bon, l'état général excellent. La deuxième application du traitement a prouvé que l'élévation de la pression et le ralentissement du pouls devaient être attribués à l'extrait hypophysaire. Je ferai remarquer que, chez les typhiques, la tension artérielle offre généralement son chiffre le plus bas au moment où, la période d'état cessant, la température commence à descendre ; notre malade a présenté le phénomène inverse. En outre, dans ce cas, la chute de la température a été très précoce et a coïncidé avec la mise en œuvre de l'opothérapie hypophysaire ; je ne fais que signaler le fait.

Obs. 2. — S..., 20 ans, électricien.

Le 1^{er} janvier 1907, frissons, courbature, céphalée ; le 3, insomnie, épistaxis, fièvre très accentuée.

Entre à l'hôpital le 7 janvier, dans l'après-midi.

Le 8 janvier (huitième jour de la maladie) :

Le matin : 39°,8, pouls 130, tension 12 au sphygmomètre de Potain.

Face cyanosée, intolérance gastrique, diarrhée, rate volumineuse, urines albumineuses, séro-diagnostic positif, délire léger, taches rosées.

Bains à 24° toutes les 3 heures; injections d'huile camphrée.

Le soir : 40°,6, pouls 140.

Le 9 janvier. — Le matin : 40°,4, pouls 136.

Urines des 24 heures : 1.050 grammes.

Même traitement ; huit bains.

Le soir, 41°, pouls 144.

Le 10. — Le matin : 40°,2, pouls 132.

Urines des 24 heures : 1.000 grammes.

Même traitement ; huit bains.

Le soir : 40°,7, pouls 142.

Le 11. — Le matin : 39°,8, pouls 130.

Urines des 24 heures : 900 grammes.

Même traitement ; huit bains.

Le soir : 40°,6.

Le 12. — Le matin : 39°,9, pouls 132, pression artérielle 11,5.

Urines des 24 heures : 950 grammes.

Huit bains.

A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse.

Le soir : 40°,1 ;

Le 13. — Le matin : 39°,9, pouls 120, pression artérielle 13.

Urines des 24 heures : 1.100 grammes.

Huit bains.

A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse.

Le soir : 39°,6.

Le 14. — Le matin : 39°,5, pouls 96, pression artérielle 13 à 14.

Urines des 24 heures : 1.700 grammes.

Le malade n'a pris que six bains.

(Le bain est donné lorsque la température atteint 39°.)

Sommeil excellent.

A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse.

Le soir : 39°,6.

Le 15 janvier. — Le matin : $39^{\circ},4$, pouls 100, pression artérielle 14.

Urines des 24 heures : 1.250 grammes.

Le malade n'a pris que trois bains.

A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse ; même dose le soir.

Le soir : $39^{\circ},8$.

Le 16. — Le matin : $39^{\circ},5$, pouls 98, tension artérielle 16.

Urines des 24 heures : 2.000 grammes.

Le malade n'a pris que deux bains.

A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse ; même dose le soir.

Le soir : 37° .

Le 17. — Le matin : $39^{\circ},6$, pouls 104, tension artérielle 16 à 17.

Urines des 24 heures : 4.000 grammes.

Le malade n'a pris que deux bains.

A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse ; même dose le soir.

Le soir : $39^{\circ},6$.

Le 18. — Le matin : $37^{\circ},6$, pouls 97, tension 18.

Urines des 24 heures : 3.700 grammes.

Un seul bain.

A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse ; même dose le soir.

Le soir : $39^{\circ},7$.

Le 19. — Le matin : $37^{\circ},8$, pouls 96, tension 19.

Urines des 24 heures : 4.000 grammes.

Pas de bain.

A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse.

Le soir : $37^{\circ},9$.

Le 20. — Le matin : $37^{\circ},6$, pouls 84, tension 18.

Urines des 24 heures : 2.000 grammes.

Pas de bain.

A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse.

Le soir : 38° .

Le 21. — Le matin : $37^{\circ},4$, pouls 78, tension 17 à 18.

- Urines des 24 heures : 3.000 grammes.
Pas de bain.
A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse.
Le soir : 38°, 7.
- Le 22 janvier.* — Le matin : 37°, 4, pouls 78, tension 17 à 18.
Urines des 24 heures : 2.000 grammes.
A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse.
Le soir : 37°, 8.
- Le 23.* — Le matin : 37°, pouls 73, tension 17.
Urines des 24 heures : 2.000 grammes.
A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse.
Le soir : 37°, 7.
- Le 24.* — Le matin : 37°; pouls 72, tension 16 à 17.
Urines des 24 heures : 2.400 grammes.
A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse,
Le soir : 37°.
- Le 25.* — Le matin : 37°, pouls 74, tension 16 à 17.
Urines des 24 heures : 2.000 grammes.
Pas d'extrait d'hypophyse; suppression du traitement.
Le soir : 37°, 4.
- Le 26.* — Le matin : 37°, 5, pouls 78, tension 16.
Urines des 24 heures : 2.000 grammes.
Le soir : 37°, 8.
- Le 27.* — Le matin : 37°, 7, pouls 88, tension 15, 5.
Urines des 24 heures : 1.800 grammes.
Le soir : 37°, 7.
- Le 28.* — Le matin : 37°, 5, pouls 92, tension 15.
Urines des 24 heures : 1.500 grammes.
Le soir : 39°.
- Le 29.* — Le matin : 38°, 4, pouls 90, tension 15.
Urines des 24 heures : 1.700 grammes.
Le soir : 38°.
- Le 30.* — Le matin : 38°, pouls 92, tension 15, 5.
Urines des 24 heures : 1.800 grammes.

Le soir : 38°.

Le 31 janvier. — Le matin : 37°,8, pouls 92, tension 15,5.

Urines des 24 heures : 1.800 grammes.

Le soir : 37°,6.

Le 1^{er} février. — Le matin : 37°, pouls 94, tension 15 à 16.

Urines des 24 heures : 1.700 grammes.

Le soir : 37°,3.

Dans les jours qui suivent, la température oscille régulièrement entre 36°,8 et 37°,3 et la quantité des urines est de 1.600 à 1.700 grammes. Le pouls ne revient à 72 pulsations le matin que vers le 15 février. Le 26 février, jour où le malade quitte l'hôpital pour aller à Vincennes, la pression artérielle ne dépasse pas 16.

L'influence de la médication hypophysaire a été très nette chez ce malade. La balnéation et les injections d'huile camphrée n'avaient pas pu modifier le tableau clinique et l'on attendait l'issue fatale. Le jour où l'on remplaça l'huile camphrée par l'extrait hypophysaire total (0 gr. 10 à 0 gr. 20 en ingestion), il y eut, très rapidement, une transformation remarquable de l'état général de ce typhique, et cela au douzième jour de l'affection : la balnéation fut rapidement inutile. Les battements cardiaques reprirent peu à peu leur énergie habituelle, le pouls se ralentit, une diurèse très abondante ne tarda pas à s'établir, le sommeil devint excellent. Chose curieuse, il y eut après la cessation de l'opothérapie, une poussée fébrile d'une durée de sept jours, sans aucune cause apparente ; en outre, la fréquence du pouls augmenta de nouveau et la pression artérielle diminua. La convalescence fut précoce et très bonne ; lorsque ce sujet quitta l'hôpital, il avait, depuis plusieurs jours déjà, repris son état normal.

Obs. 3. — Madeleine C... 22 ans.

Entre à l'hôpital le 5 février 1907, le quinzième jour d'une fièvre typhoïde grave ; elle a eu plusieurs hémorragies intestinales très considérables.

Le 6 février. — Le matin : 39°, pouls 130, dicrote ; pression artérielle : 11, au sphygmomanomètre de Potain.

Diarrhée profuse, ventre ballonné, taches rosées, délire, séro-diagnostic positif.

Bains à 28° refroidis jusqu'à 24° toutes les 4 heures (le bain est donné lorsque la température atteint 39°).

A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse ; même dose le soir.

Le soir : 40°, 2.

Le 7 — Le matin : 39°, 9, pouls 120, pression artérielle 11 à 12.

On n'a pas pu recueillir les urines.

Le délire a presque disparu.

Six bains.

A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse ; même dose le soir.

Le soir : 39°, 5.

Le 8. — Le matin : 39°, 3, pouls 110, tension artérielle 14.

On n'a pas pu recueillir les urines.

Délire disparu ; sommeil excellent.

Six bains.

A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse ; même dose le soir.

Le soir : 38°, 9.

Le 9. — Le matin : 39°, 2, pouls 112, tension artérielle 14 à 15.

On n'a pu recueillir que 800 grammes d'urine.

Quatre bains.

A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse ; même dose le soir.

Le soir : 39°, 5.

Le 10. — Le matin : 38°, 9, pouls 112, pression artérielle 14 à 15.

Urines des 24 heures : 900 grammes.

Quatre bains.

A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse ; même dose le soir.

Le soir : 39°,1.

Le 11 février. — Le matin : 38°,9, pouls 100, pression artérielle 15.

Urines des 24 heures : 1.100 grammes.

Quatre bains.

A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse ; même dose le soir.

Le soir : 39°,2.

Le 12. — Le matin : 38°, pouls 100, pression artérielle 15.

Urines des 24 heures : 1.300 grammes.

Trois bains.

A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse ; même dose le soir.

Le soir : 38°,6.

Le 13. — Le matin : 38°,2, pouls 102, pression artérielle 15 à 16.

Urines des 24 heures : 1.800 grammes.

Un bain.

A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse ; même dose le soir.

Le soir : 38°,7.

Le 14. — Le matin : 37°,8, pouls 98, pression artérielle 15 à 16.

Urines des 24 heures : 1.400 grammes.

Pas de bain.

A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse ; même dose le soir.

Le soir : 38°,7.

Le 15. — Le matin : 37°,9, pouls 102, pression artérielle 16.

Urines des 24 heures : 1.900 grammes.

Pas de bain.

A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse ; même dose le soir.

Le soir : 38°,4.

Le 16. — Le matin : 37°,8, pouls 97, pression artérielle 15 à 16.

Urines des 24 heures : 1.400 grammes.

Pas de bain.

A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse ; même dose le soir.

Le soir : 38°,7.

Le 17 février. — Le matin : 37°, pouls 100, pression artérielle 15.

Urines des 24 heures : 1.100 grammes.

A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse ; même dose le soir.

Le soir : 38°,7.

Le 18. — Le matin : 37°,4, pouls 98, tension artérielle 15.

Urines des 24 heures : 1.000 grammes.

A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse ; même dose le soir.

Le soir : 38°,6.

Le 19. — Le matin : 37°,2, pouls 102, tension artérielle 15.

Urines des 24 heures : 1.100 grammes.

A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse ; même dose le soir.

Le soir : 38°,6.

Le 20. — Le matin : 37°,7, pouls 99, tension artérielle 15.

Urines des 24 heures : 1.050 grammes.

A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse ; même dose le soir.

Le soir : 37°,8.

Le 21. — Le matin : 37°,2, pouls 96, tension artérielle 15.

Urines des 24 heures : 1.300 grammes.

A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse ; même dose le soir.

Le soir : 38°,1.

Le 22. — Le matin : 36°,9, pouls 94, tension artérielle 15 à 16.

Urines des 24 heures : 1.150 grammes.

A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse ; même dose le soir.

Le soir : 37°,3.

Le 23 février. — Le matin : 37°, pouls 96, tension artérielle 15.

Urines des 24 heures : 1.100 grammes.

A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse ; même dose le soir.

Le soir : 37°,8.

Le 24. — Le matin : 36°,4, pouls 96, tension artérielle 15.

Urines des 24 heures : 1.300 grammes.

A midi : 0 gr. 10 d'extrait total d'hypophyse ; même dose le soir.

Le soir : 37°,3.

Le 25. — Le matin : 37°,2, pouls 93, tension artérielle 15.

Urines des 24 heures : 1.100 grammes.

Suppression du traitement hypophysaire.

Le soir : 37°,4.

Le 26 février et les jours suivants, la quantité des urines diminue, oscille entre 500 et 800 grammes et ne reprend le chiffre normal (1.000 à 1.200 grammes) que le 7 mars. La pression tombe à 13, puis remonte peu à peu ; on trouve : 15, le 10 mars. Le pouls reste supérieur à 90. La malade sort le 13 mars, en pleine convalescence.

Dans ce cas très grave, la médication hypophysaire (0 gr. 20 par jour) a eu son effet habituel : élévation de la pression artérielle, ralentissement relatif du pouls, augmentation de la diurèse. L'état général s'est amélioré très rapidement et la malade n'a pris qu'un très petit nombre de bains. Des doses un peu plus fortes (0 gr. 30 à 0 gr. 40) auraient sans doute procuré une élévation plus considérable de la pression, une diurèse plus marquée et, surtout, un ralentissement du pouls plus accentué.

Obs. 4. — Mme J. D..., 23 ans.

Entre à l'hôpital le 27 mars 1907 pour fièvre typhoïde.

Le 28 mars. — Huitième jour de la maladie :

Le matin : 39°,2, pouls 120, pression artérielle 14.

Tableau clinique classique : taches rosées abondantes.

Séro-diagnostic positif au 1/50°.

Traitement : 0 gr. 40 d'extrait total d'hypophyse (0 gr. 10 toutes les six heures).

Le soir : 39°,9, pouls 113, pression artérielle 16.

Le 29. — Le matin : 39°,4, pouls 108, pression artérielle 17.

Sommeil excellent.

Urines des 24 heures : 1.250 grammes.

0 gr. 40 d'extrait total d'hypophyse.

Le soir : 39°,2.

Le 30. — Le matin : 38°,6, pouls 100, pression artérielle 17,5.

Urines des 24 heures : 1.200 grammes.

0 gr. 40 d'extrait total d'hypophyse.

Le soir : 39°,5, pouls 102.

Le 31. — Le matin : 38°,3, pouls 100, pression artérielle 17 à 18.

Urines des 24 heures : 1.300 grammes.

0 gr. 40 d'extrait total d'hypophyse.

Le soir : 38°,7.

Le 1^{er} avril. — Le matin : 37°,6, pouls 92, pression artérielle 18.

Urines des 24 heures : 2.000 grammes.

0 gr. 40 d'extrait total d'hypophyse.

Le soir : 37°,4.

Le 2. — Le matin : 37°,1, pouls 92, pression artérielle 18.

Urines des 24 heures : 1.500 grammes.

0 gr. 40 d'extrait total d'hypophyse.

Le soir : 37°.

Le 3. — Le matin : 36°,6, pouls 90, pression artérielle 19.

Urines des 24 heures : 1.600 grammes.

0 gr. 40 d'extrait total d'hypophyse.

Le soir : 37°,4.

Le 4. — Le matin : 37°,2, pouls 88, pression artérielle 18 à 19.

Urines des 24 heures : 1.700 grammes.

0 gr. 40 d'extrait total d'hypophyse.

Le soir : 37°,2.

Le 5 mars. — Le matin : 37°,1, pouls 84, pression artérielle 18.

Urines des 24 heures ; 1.200 grammes.

0 gr. 40 d'extrait total d'hypophyse.

Le soir : 37°,1.

A partir du 5 avril (seizième jour de la maladie), la malade entre en convalescence. Le traitement opothérapique est continué jusqu'au 15 avril. Le pouls oscille entre 80 et 88, mais la pression tombe progressivement à 17, puis à 16 ; quant aux urines, leur quantité varie de 1.200 à 1.700 grammes. Après la cessation de la médication hypophysaire, le pouls devient un peu plus fréquent, mais la pression artérielle se maintient entre 15 et 16. La convalescence est très courte et ne présente aucun incident.

Cette malade a été soumise le huitième jour de sa maladie au traitement hypophysaire (0 gr. 40 par jour) ; dès le troisième jour, l'apyrexie était complète et définitive. L'extrait hypophysaire eut ses effets accoutumés sur la pression artérielle, le pouls, la diurèse, le sommeil, l'état général ; la convalescence fut très courte.

Obs. 5. — Mme H., 21 ans.

Entre à l'hôpital le 3 février 1907, dans la matinée.

Le 3 février. — Le matin : 40°,2, pouls 140, pression artérielle 11 à 12.

La malade est au neuvième jour d'une fièvre typhoïde très grave : prostration très accentuée, rythme embryocardique, premier bruit cardiaque sourd, taches rosées très abondantes. Fausse couche de deux mois la veille de l'entrée. Séro-diagnostic positif au 1/100°.

Traitement : 0 gr. 20 d'extrait total d'hypophyse (0 gr. 10 à midi, 0 gr. 10 le soir).

Le soir : 39°,9, pouls 132, tension 14.

Le 4. — Le matin : 40°, 1, pouls 120, tension 14 à 15.

Les urines n'ont pas pu être recueillies.

0 gr. 20 d'extrait total d'hypophyse.

Le soir : 39°, 8, pouls 138.

Les jours suivants, l'état général reste très inquiétant, la myocardite s'accroît, une infection utérine se déclare (écoulement fétide, réaction péritonéale). Le moindre mouvement imprimé à la malade amène l'apparition d'un état syncopal très grave; il est impossible de pratiquer la balnéation. La dose quotidienne d'extrait hypophysaire est portée à 0 gr. 30, puis à 0 gr. 40; on prescrit des injections vaginales au permanganate de potasse et des applications de glace sur la région précordiale. La pression artérielle s'élève, atteint 16, 17; le pouls reste à 120; la quantité des urines augmente. Le 19 février, la température commence à baisser et atteint 37° le 25 février (trente et unième jour de la maladie). Dans la convalescence, la malade est atteinte d'un volumineux phlegmon de la fesse droite, phlegmon qui prolonge de beaucoup la durée du séjour au lit. Les troubles cardiaques conservent leur intensité pendant des semaines; le 21 avril au matin, la malade a encore un pouls à 102 et tous les signes d'une myocardite à l'auscultation. Après avoir marqué 18, 19, 20, la pression artérielle diminue peu à peu et passe à 19, 18, 17,5, 17; elle est à 17, le 29 mars, jour où l'on supprime la médication hypophysaire. La malade quitte l'hôpital à la fin d'avril, ayant un pouls à 90, 95 et une pression artérielle à 16. Les mois suivants n'offrent aucun incident nouveau.

Cette malade, atteinte de fièvre typhoïde très grave avec myocardite et infection puerpérale, a guéri sans l'emploi de la balnéation, sans aucun des stimulants cardiaques habituels; elle n'a été soumise qu'à l'opothérapie hypophysaire (0 gr. 20 à 0 gr. 40 par jour) et aux applications de glace sur la région précordiale.

Je ne continue pas cette énumération; les cinq obser-

ventions citées sont typiques. Chez tous les sujets, on obtient d'une façon plus ou moins marquée et plus ou moins prompte : l'élévation de la pression artérielle, le ralentissement du pouls, l'augmentation de la diurèse, l'amélioration de l'état général. En outre, le sommeil ne tarde pas à devenir excellent et la convalescence n'a, le plus souvent, qu'une brève durée. J'ajoute que chez deux malades qui présentaient un syndrome paratyphoïde, la médication hypophysaire donna lieu à des constatations identiques.

M. J. Parisot a, de son côté, traité des typhiques par la médication hypophysaire. « Dans le premier des sept cas ainsi traités par moi, dit cet auteur, il s'agissait d'une jeune fille de 20 ans, atteinte de fièvre typhoïde d'intensité moyenne (séro-diagnostic positif), compliquée de broncho-pneumonie à la fin du deuxième septénaire ; ce premier foyer fut suivi d'un second et amena la mort huit jours après. L'extrait hypophysaire (donné en injections par impossibilité de le faire prendre en ingestion) amena une élévation passagère de 1 cm. 5 seulement et le pouls demeura rapide. Dans d'autres cas moins graves, la pression augmenta de 2 centimètres chez trois des malades et de 1 centimètre chez les deux autres ; le pouls subit peu de modifications... Une élévation de la tension s'est habituellement produite, peu élevée, semble-t-il, par le fait de la gravité de l'infection chez six de ces malades. » M. J. Parisot a fait remarquer que l'extrait pituitaire provoquait plus ou moins vite une diurèse abondante.

Si les effets signalés par M. Parisot ne sont pas aussi accentués que les nôtres, il n'en est pas moins évident que les résultats publiés par cet auteur sont analogues à ceux que nous avons constatés.

2° Diphtérie.

On connaît le pouvoir hypotenseur de la toxine diphtérique ainsi que les complications cardiaques qui surviennent fréquemment à la suite des diphtéries graves.

Dans un cas de diphtérie du larynx, ayant évolué avec le syndrome de la diphtérie coulante de Peter, vérifié bactériologiquement et traité par 160 centimètres cubes de sérum antidiphtérique, nous avons institué le traitement par l'hypophyse (0 gr. 20 par jour) pour combattre les accidents cardio-vasculaires tardifs : tachycardie, hypotension, arythmie, etc. Cette complication disparut rapidement et définitivement sans une autre médication : le pouls se ralentit, devint régulier, plus ample ; la pression s'éleva.

Chez deux enfants atteints d'angine diphtérique avec croup, l'extrait hypophysaire en ingestion (0 gr. 20 par jour) diminua le nombre des pulsations, éleva la tension artérielle, augmenta la diurèse.

3° Érysipèle.

J'ai prescrit de l'extrait pituitaire (0 gr. 30 à 0 gr. 40 par jour) à deux adultes présentant de l'érysipèle de la

face, et cela dès le premier jour de la maladie. Je vis apparaître les effets vasculaires et diurétiques habituels : l'évolution de ces deux cas fut rapide, ce qui est la règle chez beaucoup des sujets atteints de cette affection.

4° Pneumonie.

MM. Gilbert et Castaigne ont montré que la pneumonie était une maladie hypotensive et que la tension artérielle, encore basse au premier jour de la convalescence, ne remontait que très lentement. Ce fait a été confirmé par MM. Reynaud et François, par MM. Odde et Achard. Cette notion seule suffirait pour rendre logique l'emploi des préparations hypophysaires.

Mon maître M. L. Rénon et moi avons dit dans notre note du 23 avril 1907 : « Nous avons traité quatre cas de pneumonie grave. Nous avons observé une guérison et trois morts. La malade guérie était âgée de 72 ans : elle fit sa crise le septième jour ; de 12, la tension s'est élevée rapidement à 17 et 19 et le pouls s'est ralenti. Des trois cas de mort, l'un concerne une femme de 65 ans, qui succomba le huitième jour à une hépatisation grise, vérifiée à l'autopsie ; le second s'applique à un jeune homme de 19 ans qui présenta, à l'examen nécroscopique, une hépatisation grise, une parotidite suppurée et une néphrite hémorragique ; dans le troisième cas, il s'agit d'un homme atteint de pneumonie bilieuse qui succomba à une insuffisance hépatique, avec un syndrome

d'ictère grave. Dans ces trois cas, la tension artérielle s'est élevée, même le jour de la mort, à 18, 19, 20. » Les doses utilisées par nous étaient de 0 gr. 20 à 0 gr. 30 d'extrait total par jour.

Depuis cette époque, j'ai, à diverses reprises, prescrit l'extrait pituitaire à des pneumoniques. J'ai obtenu constamment une élévation de la pression artérielle et un ralentissement relatif du pouls. La polyurie est constante au moment de la crise pneumonique ; il est, par conséquent, impossible de savoir si l'extrait hypophysaire a, dans cette circonstance, une influence réelle sur la sécrétion urinaire. L'opothérapie hypophysaire n'a pas modifié l'évolution de la maladie ; elle n'a eu qu'une action cardio-vasculaire, mais cette action a été plus constante et plus prolongée que celle des médicaments cardiaques ordinaires. Il semble même que la plupart des pneumoniques présentent une sensibilité spéciale vis-à-vis de l'hypophyse ; de faibles doses (0 gr. 30 et même 0 gr. 20 par jour) remplacent très promptement l'hypotension par une hypertension qui persiste jusqu'au voisinage de l'agonie.

M. J. Azam a soumis deux pneumoniques, du service de M. L. Rénon, à la médication hypophysaire ; il a eu une mort et une guérison. Il a observé, chez les deux malades, une hypertension très nette (19 à 20 centimètres) ; le pouls ne s'est ralenti que dans le cas favorable.

5° Broncho-pneumonie.

Nous avons employé le traitement hypophysaire dans quelques cas de broncho-pneumonie.

Une malade de 65 ans a guéri, après un mois de traitement (0 gr. 20 à 0 gr. 30) ; le pouls a toujours été bon et la diurèse très marquée.

Chez un deuxième sujet, l'hypophyse n'a eu qu'un rôle très peu accentué : l'extrait a renforcé la contraction cardiaque sans modifier d'une façon appréciable la pression artérielle.

Enfin, chez trois enfants de 3 à 5 ans, atteints de broncho-pneumonie dans le cours de la coqueluche, l'extrait hypophysaire a stimulé l'appareil cardio-vasculaire d'une façon remarquable. Les trois petits malades ont guéri.

6° Grippe.

Nous avons appliqué la médication hypophysaire à deux cas graves de congestion pulmonaire grippale ; l'une des malades avait 80 ans et l'autre 63 ans. Toutes les deux ont guéri et la convalescence, ordinairement si lente dans la grippe, s'est effectuée très rapidement. Chez d'autres sujets, l'extrait hypophysaire a fait disparaître cette asthénie intense et prolongée qui est un des principaux symptômes de la grippe.

L'observation de grippe infectieuse citée par M. J. Azam confirme ces résultats.

7° Pleurésie purulente.

Un malade atteint de pleurésie purulente interlobaire a présenté un pouls plein et de fréquence normale, sous l'influence de l'opothérapie hypophysaire.

8° Méningite cérébro-spinale.

Nous avons soumis deux cas de méningite cérébro-spinale à la médication hypophysaire. Le premier malade a guéri ; l'extrait pituitaire avait provoqué chez lui une élévation de la tension artérielle et un ralentissement du pouls. Le deuxième malade est mort ; l'opothérapie hypophysaire n'avait été appliquée que quarante-huit heures.

9° Infection puerpérale.

M. J. Azam a fait prendre de l'extrait hypophysaire total (0 gr. 40 par jour) à une malade présentant une infection puerpérale grave ; il a obtenu une élévation de la pression artérielle (de 14 centimètres à 19 cm. 5) et un ralentissement du pouls (95 au lieu de 112). La malade a guéri.

Je rappelle l'action favorable de la préparation hypophysaire chez notre malade atteinte de fièvre typhoïde avec infection puerpérale.

10° Tuberculose.

On trouve parmi les symptômes constants de la tuberculose pulmonaire chronique : l'abaissement de la

pression artérielle, la tachycardie, la diminution de l'appétit, l'insomnie.

Dans notre note du 22 janvier 1907, mon Maître M. L. Rénon et moi, avons indiqué les résultats suivants : « Dans la tuberculose pulmonaire chronique, la médication hypophysaire élève la tension artérielle, diminue le nombre des pulsations malgré la fièvre, augmente l'appétit, calme l'insomnie. Sauf chez les phthisiques cavitaires avancés, nous avons vu le nombre des pulsations se maintenir entre 80 et 90 et la tension conserver un chiffre normal ou supérieur à la normale, après la cessation du traitement. » Depuis cette époque, nous avons traité une nouvelle série de tuberculeux ; les mêmes faits furent observés par nous.

Je ne citerai que le résumé de six de ces observations.

Obs. 1. — Homme, 37 ans. Lésions très étendues ; grosse caverne au sommet droit ; infiltration avec ramollissement du sommet gauche.

Avant le traitement : Pouls 96, pression artérielle 14, température oscillant entre 37°,4 et 40°,5, appétit nul, insomnie. Poids : 55 kilogrammes. Urines : 400 à 600 centimètres cubes.

Pendant le traitement (6 semaines), (0 gr. 20 par jour) : Le pouls tombe progressivement pour arriver à 70 trois semaines après le début de la médication. La pression artérielle atteint 19 le huitième jour, puis retombe peu à peu jusqu'à 15. L'appétit apparaît au bout de la première semaine et devient relativement bon ; le sommeil est meilleur. Le poids diminue pendant les trois premières semaines, puis augmente pour regagner le chiffre initial et même le dépasser de 500 grammes. Les urines sont plus claires et un peu plus abondantes (800 à 900 grammes).

Après le traitement : La pression artérielle se maintient à 15 pendant trois jours et tombe ensuite à 14, 13 ; le pouls reste à 80 durant trois semaines. Insomnie, anorexie, oligurie reviennent très rapidement.

Obs. 2. — Homme, 23 ans. Infiltration avec ramollissement du sommet droit ; lupus du nez ; ostéo-arthrite tuberculeuse du pouce droit.

Avant le traitement : Pouls 124, pression artérielle 13, température oscillant entre 36°,8 et 38°,5, appétit médiocre, peu de sommeil, asthénie très prononcée. Poids ; 51 kgr. 200. Urines : 800 à 1.000 grammes.

Pendant le traitement (6 semaines), (0 gr. 20 par jour) : La fréquence du pouls diminue ; on note 80 le huitième jour et 76 à 80 pendant le reste du traitement. La tension monte à 19 et s'y maintient. Il y a, pendant la première semaine, une véritable crise d'appétit, avec augmentation des forces et amélioration du sommeil, mais cette phase de bien-être dure peu. Le poids s'élève à 52 kgr. 900, puis baisse à partir de la cinquième semaine, les urines sont plus abondantes, surtout vers la fin de la médication : 1.500 à 1.800 grammes.

Après le traitement : Pendant les cinq premières semaines, le pouls ne dépasse pas 90 et la pression artérielle reste à 17 ou 18 centimètres.

Obs. 3. — Homme, 43 ans. Tuberculose cavitaires.

Avant le traitement : Pouls 96, pression artérielle 12, température oscillant entre 37° et 39°,8, appétit presque nul, insomnie. Poids : 47 kilogrammes. Urines : 1.000 à 1.200 grammes.

Pendant le traitement (4 semaines), (0 gr. 20 par jour) : Le pouls varie de 72 à 84 ; la pression artérielle s'élève régulièrement, mais ne dépasse pas 15. On observe une réelle amélioration de l'appétit et du sommeil. Le pouls diminue, puis augmente, puis diminue de nouveau. La quantité des urines ne s'accroît que très peu : 1.200 à 1.300 grammes.

Après le traitement : Le pouls reste à 74-84 et la tension à 15 pendant plus d'un mois.

Obs. 4. — Homme, 32 ans. Tuberculose cavitaire des deux poumons ; état très grave.

Avant le traitement : Pouls 100, pression artérielle 12 à 13, température oscillant entre 37°,3 et 39°, anorexie, insomnie. Poids : 55 kilogrammes. Urines : 500 à 600 grammes.

Pendant le traitement (4 semaines), (0 gr. 20 par jour) : La fréquence du pouls est un peu moins marquée : 92 à 96. La pression artérielle s'élève et atteint 19 à la fin de la médication. Le malade prend ses aliments avec plus de plaisir et dort mieux. Le poids baisse régulièrement. La quantité des urines ne change pas.

Après le traitement : Le pouls retourne immédiatement à 100 et au-dessus ; trois jours après la cessation du traitement, la tension est à 12.

Obs. 5. — Femme, 27 ans. Infiltration du sommet droit avec faible degré de ramollissement.

Avant le traitement : Pouls 100, pression artérielle 15, température normale, appétit normal, sommeil bon. Poids : 50 kgr. 300. Urines : 900 à 1.000 grammes.

Pendant le traitement (4 semaines), (0 gr. 20 par jour) : Le pouls arrive à 84, la tension s'élève à 19, le poids augmente (51 kilogrammes, 51 kgr. 400). La quantité des urines est de 1.000 à 1.200 grammes.

Après le traitement : Le pouls et la pression ne reprennent leur chiffre ancien que cinq semaines après la cessation de l'opothérapie. Le poids subit une légère baisse, mais augmente ensuite.

Obs. 6. — Femme, 22 ans. Laryngite tuberculeuse ; infiltration avec ramollissement des deux sommets.

Avant le traitement : Pouls 120, pression artérielle 15, tempé-

rature oscillant entre 37°,2 et 38°,5, anorexie, insomnie. Poids : 48 kilogrammes. Urines : 800 à 1.000 grammes.

Pendant le traitement (2 mois), (0 gr. 20 par jour : Le pouls baisse de quelques pulsations seulement. La tension monte, marque 22 à la fin de la troisième semaine, puis tombe à 20, 19. L'anorexie et l'insomnie persistent. Le poids s'accroît : 49, 50 kilogrammes. Il y a une crise de polyurie de courte durée pendant la troisième semaine.

Après le traitement : La pression se maintient à 19 pendant trois semaines ; le poids diminue, puis revient à 50 kilogrammes.

En résumé, l'hypophyse n'a pas procuré une amélioration notable de l'état général ; tous nos tuberculeux avaient, d'ailleurs, des lésions avancées. La pression artérielle a présenté constamment une élévation remarquable, le pouls s'est ralenti presque toujours et, sauf dans les cas très graves, cet effet cardio-vasculaire a persisté pendant plusieurs semaines après la cessation de l'opothérapie. Chez quelques malades, la pression, dans le cours de la médication, a gagné peu à peu un maximum, puis a baissé progressivement pour rester supérieure au chiffre initial. Il n'y a eu généralement qu'une faible augmentation de la diurèse ; pourtant, nous avons observé plusieurs crises de polyurie. L'extrait hypophysaire a, le plus souvent, amélioré l'appétit et le sommeil. ¹¹

M. J. Parisot a obtenu des résultats identiques aux nôtres ; il a prescrit des doses supérieures à celles que nous avons employées (0 gr. 40, 0 gr. 50, 1 gramme). Dans dix-huit cas de tuberculose pulmonaire chronique, j'ai presque toujours observé, dit cet auteur, un relèvement plus ou moins accentué de la pression arté-

rielle, le ralentissement du pouls, malgré la fièvre qui pouvait exister.

C'est habituellement dès le deuxième ou le troisième jour que la pression artérielle a commencé à s'élever sous l'influence de la médication hypophysaire ; cette élévation ne dépassa jamais 4 ou 5 centimètres, et à aucun moment, la pression n'atteignit plus haut que 17 centimètres. Cette augmentation de pression semble se produire plus tôt à un même degré lorsqu'on emploie une dose élevée (continuée peu de temps) que sous l'influence de quantités faibles longtemps prolongées. Le pouls, rapide, se ralentit presque toujours, quelquefois se régularise, l'amplitude des pulsations devenant égale pour chacune d'elles. Enfin, aussitôt la médication suspendue, la pression redescend au chiffre primitif, mais dans quelques cas se maintient à 1 ou 2 centimètres au-dessus de ce chiffre de départ : en même temps, le pouls s'accélère à nouveau, rarement un certain degré de ralentissement persiste.

« Mais les faits ne se passent pas toujours aussi régulièrement : souvent, en effet, avant même la cessation de la médication, la pression artérielle retombe, sinon à son point de départ, du moins ne se maintient pas au chiffre auquel elle était parvenue. »

Trois cas de tuberculose aiguë des séreuses deux cas de pleurésie et un cas de péritonite, ont été soumis par nous au traitement hypophysaire. Cette opothérapie n'a eu aucune action sur l'évolution de la maladie. La tension artérielle s'est élevée, le pouls s'est ralenti, une diurèse abondante s'est produite.

§ 2. — Cardiopathies.

Dans notre note du 22 janvier 1907, nous avons indiqué la possibilité d'employer l'extrait d'hypophyse comme « médicament cardiaque ». Les travaux que MM. J. Parisot, A. Trerotoli, etc., ont publiés depuis cette époque et nos recherches personnelles nous permettent d'exposer l'action de la médication hypophysaire dans les cardiopathies aiguës et chroniques.

M. J. Parisot a fait ingérer de l'extrait total d'hypophyse (0 gr. 50 à 1 gramme par jour) à des tuberculeux en asystolie, à plusieurs malades atteints d'insuffisance valvulaire et à plusieurs sujets présentant de la myocardite chronique. Il a émis les conclusions suivantes : « Au cours des affections valvulaires mal compensées, l'extrait d'hypophyse a peu d'action sur l'appareil circulatoire, le pouls se régularise mal, la tension augmente peu ou pas, la diurèse est à peine plus abondante, l'amélioration générale ne se produit pas ; elle est, au contraire, rapide sous l'influence de la digitale.

« Il n'en est plus de même dans les affections du myocarde, les affections chroniques plus particulièrement. Dans ces cas, en effet, le pouls irrégulier, inégal, ne tarde pas à devenir plus fort, mieux frappé, les pulsations avortées reparaissent et sont nettement perceptibles à la radiale ; puis, le ralentissement du rythme régularisé se produit et, à ce moment, la pression artérielle, primitivement abaissée, a regagné son chiffre

normal. La diurèse devient plus abondante et cette amélioration générale se produit d'autant plus vite que le muscle cardiaque est plus apte à répondre plus tôt à la stimulation produite par l'extrait hypophysaire.

« Si donc, en résumé, l'extrait pituitaire a peu d'action dans les cardiopathies valvulaires, affections dans lesquelles l'asystolie offre, en général, un tableau plus complexe et nécessite une intervention rapide telle que celle de la digitale, dans les myocardites, au contraire, alors qu'il s'agit de régulariser le cœur, d'en ralentir la rapidité, de stimuler et de soutenir l'énergie du muscle, cet extrait est capable de donner de bons résultats. »

M. A. Trerotoli a fait, à des cardiaques, des injections sous-cutanées d'extrait aqueux de lobe postérieur hypophysaire. Cet extrait était préparé de la façon suivante : au lobe postérieur trituré et pilé dans un petit mortier, on ajoutait 3 centimètres cubes environ de solution salée physiologique ; on filtrait et le liquide obtenu était porté à la température de l'ébullition pendant trois jours et dix minutes par jour. M. A. Trerotoli traita des cas d'insuffisance mitrale, de sténose aortique, d'arythmie ; il injecta à chaque malade 1 à 2 centimètres cubes de son extrait. Il obtint constamment un renforcement du pouls et parfois une raréfaction manifeste du nombre des battements cardiaques. Le renforcement était plus marqué chez les cardiaques qui avaient une hypertrophie notable du ventricule gauche. La pression présentait souvent un léger abaissement, mais se relevait bientôt, sans devenir proportionnelle, chez la plupart des malades, au renforcement du pouls :

il n'était pas rare de voir l'arythmie s'atténuer après l'injection. L'effet était à son maximum au bout de 15 à 20 minutes et durait une heure et plus. L'injection ne provoquait ni troubles locaux, ni troubles généraux ; elle a pu être répétée deux fois et même trois fois dans la même journée. Enfin, l'auteur n'observa aucune modification dans la composition des urines. M. A. Trerotoli croit, après M. Silvestrini, que l'extrait de lobe postérieur hypophysaire est un des cardiocinétiques les plus puissants et mérite par conséquent de faire partie de la thérapeutique usuelle. J'ajoute, pour compléter l'exposé de ces recherches, que M. A. Trerotoli soumit deux cas de néphrite à ce même traitement. Un homme qui avait de la néphrite aiguë et de la péricardite reçut une injection sous-cutanée de 2 centimètres cubes : la pression, mesurée à l'appareil de Riva-Rocci, tomba de 195 à 188, puis, au bout d'une demi-heure, regagna le niveau primitif. Une femme atteinte de néphrite gravidique subit trois injections ; la pression baissa de 150 à 145 et reprit ensuite le chiffre initial ; le jour suivant, l'état de la malade fut meilleur, le délire disparut, la pression diminua. M. A. Trerotoli remarqua que l'extrait pituitaire n'avait pas fait varier la quantité d'albumine contenue dans les urines.

Mon maître, M. L. Rénon et moi, avons utilisé l'extrait hypophysaire total, l'extrait de lobe antérieur et l'extrait de lobe postérieur dans les cardiopathies aiguës et chroniques. Je me hâte de dire que l'ingestion d'extrait de lobe antérieur n'a eu aucun résultat apparent et que nous n'avons pas constaté de différence nette-

ment appréciable entre les effets de l'extrait de lobe postérieur et ceux de l'extrait total.

J'ai fait remarquer, dans le paragraphe précédent, l'influence favorable de la médication pituitaire dans les toxi-infections, au cours de la fièvre typhoïde, de la pneumonie, de la grippe, de la diphtérie, etc., quand le myocarde semble fléchir, que le pouls s'accélère, que la tension artérielle baisse et que la quantité des urines diminue. Je n'insisterai pas davantage sur l'action que l'extrait hypophysaire possède dans les myocardites aiguës, action que M. J. Parisot a pu contrôler.

Nous n'avons pas eu à nous louer de l'emploi de l'opothérapie pituitaire dans les affections aortiques, affections pour lesquelles l'hypertension est presque la règle. Une erreur dans la mensuration de la tension artérielle nous ayant fait considérer une malade tachycardique et arythmique comme atteinte d'un syndrome de myocardite avec hyposystolie, nous vîmes l'ingestion quotidienne de 30 à 40 centigrammes de poudre d'hypophyse produire des crises terribles d'angor pectoris, qui disparurent après la cessation du médicament. La maladie se termina plus tard par la mort : à l'autopsie, nous trouvâmes de l'aortite en plaques avec une légère sténose des coronaires. Dans d'autres cas, l'extrait pituitaire, même à petites doses (0 gr. 20 par jour), exagéra l'hypertension, augmenta les troubles fonctionnels et n'accrut pas la diurèse d'une façon sensible.

Dans les affections mitrales, dans le rétrécissement et l'insuffisance, pendant les périodes d'hyposystolie,

nous avons vu la tension artérielle s'élever de 2 à 5 centimètres de mercure, la diurèse augmenter de 300 à 500 grammes, sous l'influence de la prise quotidienne de 0 gr. 20 à 0 gr. 40 de poudre d'hypophyse. L'arythmie n'a pas été modifiée d'une façon appréciable.

Dans les périodes d'hyposystolie des myocardites chroniques, nous avons observé les mêmes résultats favorables. Chez un malade alcoolique, grand buveur, atteint de myocardite très grave, la médication pituitaire fut appliquée pendant quatre mois (0 gr. 20 à 0 gr. 30 par jour) et alternée avec deux périodes de digitaline : la dyspnée s'atténua, la pression artérielle présenta une élévation de 3 à 4 centimètres de mercure, le pouls devint plus ample, plus fort, la diurèse fut nettement augmentée, l'arythmie seule ne subit aucun changement. L'amélioration ainsi obtenue eut une très longue durée. Dans un cas d'arythmie avec cardio-sclérose, l'extrait hypophysaire n'a eu aucun effet sur l'arythmie ; son action sur la diurèse fut moins considérable, mais plus prolongée que celle de la digitale.

L'usage de l'opothérapie hypophysaire dans les tachycardies sans lésion cardio-vasculaire apparente nous a révélé des faits très intéressants. Certaines tachycardies continues ou paroxystiques ont été rebelles au traitement, d'autres ont présenté une atténuation indiscutable, d'autres enfin n'ont pas tardé à disparaître sous la seule influence de l'extrait d'hypophyse. Les tachycardies qui ne résistent pas à l'action de la poudre d'hypophyse, se rencontrent le plus souvent chez les névropathes, chez les convalescents des grandes toxi-infections,

pendant les périodes menstruelles, pendant ou après la grossesse, après la ménopause, en un mot, chez tous les sujets qui ont un trouble de l'équilibre organique et de l'équilibre glandulaire interne. Les observations que nous avons recueillies sont très nombreuses. Nous avons vu dans le paragraphe précédent que la tachycardie et l'hypotension des convalescents de fièvre typhoïde, de diphtérie, etc., disparaissaient rapidement, grâce à l'ingestion d'extrait hypophysaire. Neuf femmes traitées par moi présentaient, à la suite de la ménopause, des crises de tachycardie (110, 120 et même 140 pulsations à la minute) avec palpitations très douloureuses et pression artérielle normale. Toutes furent débarrassées de ce syndrome très pénible par l'opothérapie hypophysaire : le traitement dut être très surveillé en cette circonstance, car il fallait éviter des élévations trop accentuées de la tension artérielle. Une femme observée par moi depuis plusieurs années eut, à la suite d'une grossesse laborieuse, une tachycardie très prononcée (130 à 140 pulsations à la minute) avec des paroxysmes angoissants pendant lesquels le pouls était incomptable ; la pression artérielle ne dépassait pas 13 centimètres au sphygmomanomètre de Potain. L'ingestion quotidienne de 0 gr. 20 d'extrait total d'hypophyse améliora promptement cette situation. La pression artérielle s'éleva, atteignit 16, 17, 18 ; la fréquence du pouls diminua (90 pulsations à la minute après 3 semaines de traitement) et, bientôt, il n'y eut plus d'accès de palpitations. En outre, une polyurie très nette s'établit (1.800 à 2.000 grammes par 24 heures) ;

l'appétit devint meilleur et la patiente n'offrit plus ces sensations pénibles de chaleur avec sudations plus ou moins généralisées qui la tourmentaient plusieurs fois par jour. Je pourrais citer trois autres observations analogues. Chez 18 sujets névropathes, surmenés, ayant une tension normale ou de l'hypotension et présentant de la tachycardie au moindre effort, à la moindre émotion, l'extrait d'hypophyse a eu des effets favorables : la fréquence du pouls diminua, la tension s'éleva, les palpitations disparurent ; en même temps, le nervosisme devint moins considérable, le sommeil s'améliora, etc. Je n'insisterai pas davantage sur ces faits personnels, mais je citerai l'observation publiée par M. Satre, observation qui confirme nos résultats.

Obs. — Mme V., amie de notre famille, dit M. Satre, est âgée de 36 ans. Très nerveuse, elle est sujette, sous l'influence des causes les plus insignifiantes, à des accès de palpitations extrêmement pénibles, qui peuvent parfois durer des semaines entières, sans rémission sensible.

Elle jouit, par ailleurs, d'une bonne santé, est d'une constitution vigoureuse et n'a jamais fait de maladie, si ce n'est, pourtant, une fièvre muqueuse, du reste bénigne, vers l'âge de 16 ans; c'est depuis cette pyrexie que des palpitations se sont manifestées chez elle. *Mme V. a combattu ces malaises par toutes les médications en usage (bromures, valériانات, digitale, etc.), et aucun ne lui a donné des résultats sérieux et vraiment durables.*

Voici ce que nous avons constaté au cours d'une crise plus violente que d'habitude, survenue le 3 juin 1907, à la suite d'une vive émotion :

Battements de cœur bruyants, choc précordial intense. Pas d'arythmie. Pas de souffle organique; un souffle extra-cardiaque

mésosystolique de la pointe. Pouls : 130. Pression artérielle : 14, au sphygmomanomètre de Potain. Aucun symptôme de dys-thyroïdie; corps thyroïde de proportions normales. Dyspnée intense, angoisse précordiale, accrues par les plus légers mouvements. Insomnie, anorexie; sudations abondantes; sensations pénibles de chaleur, surtout marquées au tronc.

L'opothérapie pituitaire est conseillée : 0 gr. 60 de poudre d'hypophyse de bœuf, en quatre cachets de 15 centigrammes. Régime ordinaire.

Dès le 8 juin, diminution de la dyspnée et de l'anxiété précordiale. Disparition des sueurs et des sensations de chaleur. On compte encore 120 pulsations par minute. Pression artérielle relevée à 16.

Le 12 juin, pulsations : 100; tension artérielle : 18. Un vomissement le matin; on suspend l'hypophyse. Deux jours après, le 14 au soir, la pression est retombée à 15. Le nombre des pulsations est de 110. Un peu de dyspnée. Sueurs le soir.

Le 18, retour des palpitations; reprise spontanée du traitement par la malade.

Le 22, pression artérielle : 18; pouls : 96. Euphorie parfaite. Aucune modification appréciable de la diurèse.

Le 24, pression : 16; pouls : 100. Troubles digestifs, nausées.

Le 25, pression : 17; pouls : 96. Vomissements.

Suspension du traitement pendant deux jours. Reprise du traitement hypophysaire le 28 : 0 gr. 30 de poudre d'hypophyse par 24 heures, en trois fois.

Amélioration rapide des phénomènes morbides cardio-vasculaires; état excellent des voies digestives.

Le 5 juillet, pouls : 94; pression : 16.

Le traitement est suspendu.

Depuis, les bons résultats se sont maintenus. Le 29 juillet : pression normale, pouls à 90, oppression disparue, état général excellent, retour de l'appétit et du sommeil. La malade a pris deux kilos depuis le début du traitement.

La plupart de ces malades avaient eu recours sans succès réel aux médicaments toni-cardiaques, aux bromures, à la valériane, etc.; seule, l'opothérapie hypophysaire leur a procuré, sinon la guérison, du moins une amélioration très considérable. Je reconnais que, dans plusieurs de ces cas de tachycardie, l'insuffisance hypophysaire était probable, mais s'accompagnait d'une hyperthyroïdie plus ou moins prononcée. L'extrait hypophysaire a, en cette circonstance, modéré l'activité thyroïdienne; le paragraphe suivant mettra cette notion en pleine lumière.

§ 3. — Maladies des glandes à sécrétion interne.

1^o Maladie de Basedow et hyperthyroïdie.

Partant des idées de M. Salmon sur l'origine hypophysaire possible de la maladie de Basedow, mon maître M. L. Rénon et moi avons, dès 1906, traité cette maladie par l'extrait total d'hypophyse. Nous avons, le 22 janvier 1907, émis les conclusions suivantes : « Dans le syndrome basedowien complet, nous avons toujours vu, dès le quatrième ou cinquième jour, l'insomnie, le tremblement, les troubles digestifs, les sueurs, les sensations pénibles de chaleur s'améliorer d'une façon manifeste. La tachycardie diminue plus lentement et le pouls atteint son minimum seulement vers le quinzième jour. Parfois même, trois et quatre semaines du traitement sont nécessaires à cet effet. La tension artérielle s'élève presque immédiatement, elle

atteint son maximum vers la deuxième ou troisième semaine, rarement plus tard. Après une période stationnaire, elle baisse ensuite, tout en restant plus élevée qu'avant le traitement. Le goitre demeure en général stationnaire ou diminue légèrement. L'exophtalmie rétrocede vers le quinzième jour, parfois plus tôt. Le poids augmente toujours d'un, deux ou trois kilogrammes. Cinq à huit jours après la cessation de l'opothérapie hypophysaire, l'insomnie, le tremblement, l'exophtalmie reparaissent; le pouls s'accélère ou non, mais la tension artérielle reste élevée. Dans deux cas de goitre basedowiticié, tous les phénomènes se sont améliorés, sauf la tachycardie et le goitre qui n'ont pas subi de modifications. » Dans des cas plus récents, nous avons pu, en augmentant les doses (0 gr. 40 au lieu de 0 gr. 20), en prolongeant les périodes de traitement, accentuer les effets de la médication et même produire des guérisons apparentes. Mais, chez tous nos malades, le syndrome basedowien s'est reconstitué plus ou moins longtemps après la cessation de l'opothérapie; nous avons obtenu des améliorations considérables et non des guérisons réelles.

Je ne citerai que trois de nos observations :

Obs. 1. — Mme R..., 36 ans, mariée, 5 grossesses, un enfant vivant. Les troubles basedowiens ont fait leur apparition après la dernière grossesse, il y a un an et demi.

19 juin 1906. — Goitre peu volumineux, exophtalmie, tachycardie (pouls 126, tension 16), tremblement, sudations, anorexie, diarrhée, insomnie, amaigrissement considérable (poids, 48 kilogrammes).

On prescrit 0 gr. 20 d'extrait total d'hypophyse (0 gr. 10 au repas de midi, 0 gr. 10 au repas du soir).

Tous les symptômes s'amendent très rapidement ; le pouls tombe à 88 au bout de quinze jours, la tension s'élève à 17, 18 et plus. Trois mois après, on note : pouls 72, pression artérielle 19, poids 52 kilogrammes. L'exophtalmie a beaucoup diminué, le tremblement ne se produit plus que dans les grandes émotions ; la malade a un excellent appétit, digère bien ; son sommeil est très bon. Le goitre n'a subi aucune diminution perceptible.

Le traitement est suspendu ; huit jours après, tous les phénomènes subjectifs et objectifs réapparaissent, mais le pouls ne dépasse pas 106.

Quatre semaines plus tard, nouvelle période de médication d'une durée de deux mois, avec le même succès, puis nouvel arrêt suivi d'une recrudescence identique de tous les phénomènes.

Cette femme a été observée par nous pendant plus de deux ans ; nous n'avons pas pu obtenir une amélioration stable, persistant après la cessation du traitement.

Obs. 2. — Mme P..., 29 ans, mariée, sans enfant.

1^{er} décembre 1906. — Goitre exophtalmique datant de quatre ans : corps thyroïde très volumineux, pouls 106, pression artérielle 16, exophtalmie peu marquée, tremblement, sudations très abondantes, anorexie, crises de diarrhée, insomnie, amaigrissement léger (poids 63 kgr. 300).

Traitement : 0 gr. 20 d'extrait total d'hypophyse (0 gr. 10 au repas de midi, 0 gr. 10 au repas du soir).

8 décembre. — Tremblement à peine perceptible, sudations moins fréquentes, sommeil excellent, appétit meilleur, pouls 78, pression artérielle 18.

1^{er} janvier. — Pouls 70, pression artérielle 18, poids 65 kgr. 400. Le tremblement a disparu, les fonctions digestives sont bonnes. La circonférence du cou n'a diminué que de 2 centimètres.

Le traitement est interrompu ; trois jours après, tous les symp-

tômes basedowiens se montrent à nouveau. On reprend la médication; les signes s'atténuent, disparaissent même, mais le goitre conserve les mêmes dimensions.

Obs. 3. — Mme G..., mariée, sans enfant.

18 novembre 1906. — Goitre exophtalmique datant d'un an; pouls 102, pression artérielle 14, corps thyroïde légèrement saillant, exophtalmie très accentuée, regard fixe, troubles visuels, tremblement, insomnie, bouffées de chaleur, sudations abondantes, amaigrissement (poids 43 kgr.).

Traitement : 0 gr. 20 d'extrait total d'hypophyse (0 gr. 10 le matin, 0 gr. 10 le soir).

3 décembre. — Pouls 88, tension 16, atténuation de tous les symptômes.

10. — L'état général est très bon; pouls 84, tension 18, poids 44 kgr. 800.

La malade cesse le traitement et ne revient que le 15 janvier; l'amélioration a persisté jusqu'au 10 janvier et les différents symptômes ont fait leur réapparition à cette date. Une deuxième application de l'opothérapie hypophysaire eut un succès plus prononcé encore; le syndrome basedowien ne se reconstitua que cinq semaines après la fin de la médication. Les résultats que nous avons obtenus dans la suite n'ont jamais été meilleurs.

En employant des doses plus fortes (0 gr. 40), nous avons agi d'une façon plus rapide et plus énergique, mais nous n'avons jamais observé des périodes de guérison apparente plus longues que celles de l'observation précédente (observation 3). L'effet vaso-constricteur de la substance hypophysaire ne peut s'exercer que sur un goitre purement vasculaire; lorsque le goitre a un stroma fibreux considérable et, à plus forte raison, lorsqu'il s'agit d'un goitre basedowifié, l'ex-

trait pituitaire est incapable de diminuer d'une façon notable le volume du corps thyroïde.

MM. L. Rénon et J. Azam ont publié une observation analogue; ils ont fait ingérer à leur malade 0 gr. 30 d'extrait total par jour.

M. J. Parisot a soumis trois malades atteintes de goitre exophtalmique à la médication hypophysaire (0 gr. 50 à 1 gramme par jour). « Dans ces trois cas, dit M. J. Parisot, une amélioration rapide a porté sur tous les symptômes de la maladie; après suspension de l'extrait, la tachycardie a reparu, mais, sous l'influence de nouvelles périodes de traitement, elle tend de plus en plus à diminuer : c'est dans le dernier cas rapporté que l'amélioration la plus considérable et durable s'est produite, car actuellement cette femme, chez laquelle le traitement hypophysaire a été cessé il y a quatre mois, ne présente plus de son affection qu'un léger degré de goitre et une exophtalmie insignifiante. Ce qui semble faire l'intérêt des résultats obtenus, c'est donc, non seulement la disparition, ou du moins l'atténuation de tous les symptômes basedowiens, mais aussi et surtout la persistance de ces améliorations pendant trois et quatre mois, tout traitement étant suspendu. » M. J. Parisot a confirmé ces faits par une véritable expérience. « J'ai vu, dit-il, chez trois sujets sains, normaux, une tachycardie peu accentuée (105 à 110, au lieu de 80 en moyenne), de la céphalée, de l'inappétence, de la diarrhée, apparaître (après un laps de temps un peu différent pour chacun d'eux) après ingestion d'extrait thyroïdien (en poudre, par

cachets de 1 gr. 50 au plus par 24 heures) et, très rapidement, s'amender puis disparaître au bout de deux ou trois jours après l'absorption d'extrait hypophysaire à doses égales (1 gr. et 1 gr. 50). »

Mon maître M. L. Rénon et moi avons, dans certains cas de maladie de Basedow, associé l'hématoéthyrôidine à l'extrait total d'hypophyse de bœuf; cette méthode nous a procuré des résultats très satisfaisants.

Mais le syndrome de Basedow n'est qu'une des formes de l'hyperthyroïdie : l'hyperactivité thyroïdienne peut être continue ou paroxystique, elle donne lieu à des symptômes plus ou moins accentués et plus ou moins nombreux. Tachycardie, hypertrophie légère du corps thyroïde ou d'un de ses lobes, troubles digestifs, sensations de chaleur, sudations, fixité relative du regard, nervosisme sont les signes qui caractérisent habituellement l'hyperthyroïdie. Ce tableau clinique est plus fréquent qu'on ne le suppose, surtout chez les femmes; on le rencontre après la ménopause, pendant ou après la grossesse, dans les périodes menstruelles, dans la convalescence des grandes pyrexies, etc. L'opothérapie hypophysaire combat ces troubles morbides avec le plus grand succès; une dose quotidienne de 0 gr. 20 et même de 0 gr. 10 d'extrait total procure des résultats très remarquables. Beaucoup des sujets atteints de tachycardie et améliorés par la médication hypophysaire offraient des signes d'hyperthyroïdie.

2° Insuffisance surrénale.

M. A. Trerotoli a injecté de l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse à un addisonnien; il a constaté une légère élévation de la pression artérielle. Nous avons, de notre côté, fait ingérer de l'extrait total d'hypophyse (0 gr. 30 par jour) à un tuberculeux présentant de l'insuffisance surrénale: nous avons observé une élévation de la pression artérielle (14 centimètres au lieu de 11) et une diminution réelle de l'asthénie.

3° Troubles ovariens.

Nous avons déjà signalé les bons effets du traitement hypophysaire dans les tachycardies post-ménopausiques, etc., ainsi que dans l'hyperthyroïdie consécutive à un trouble de la fonction ovarienne. Les symptômes classiques de l'insuffisance ovarienne : tachycardie, sensations de chaleur, sueurs profuses, asthénie, disparaissent ou s'atténuent sous l'influence de l'extrait total d'hypophyse (0 gr. 20 à 0 gr. 30 par jour). Le traitement doit être très surveillé, surtout dans l'insuffisance ovarienne post-ménopausique; on sait que l'hypertension est fréquente après la ménopause; la poudre d'hypophyse ne peut qu'augmenter cette hypertension. La médication associée hypophyso-ovarienne donne généralement des résultats très supérieurs à ceux de la médication hypophysaire simple ou ovarienne simple.

4° Acromégalie.

L'acromégalie fut, en réalité, la première maladie traitée par l'opothérapie hypophysaire; on se basa, pour appliquer ce traitement, sur la théorie pathogénique émise par M. P. Marie.

M. Marinesco fit, en 1895, une communication sur trois cas d'acromégalie traités par des tablettes de corps pituitaire. Il obtint, chez le premier malade, une diminution de la céphalée et des douleurs ainsi qu'une augmentation de la diurèse; le deuxième présentait une atténuation de la céphalée et des douleurs; quant au troisième, il n'aurait eu qu'une légère amélioration de son état subjectif.

M. Byron Bramwell soumit une géante acromégalique de 28 ans à la médication pituitaire; il vit se produire une diminution de la céphalée, des sueurs, de l'asthénie et même du rétrécissement du champ visuel.

M. Mendel a, chez un acromégalique, obtenu une amélioration à peine sensible sous l'influence de l'opothérapie associée thyro-hypophysaire.

M. Schiff administre de la substance pituitaire à un acromégalique; il analyse les urines pendant cette cure et note une augmentation dans l'élimination quotidienne de l'acide phosphorique, élimination qui pourrait être due, d'après cet auteur, à la décomposition d'un tissu riche en phosphore comme l'est le tissu osseux.

M. Schultze fait ingérer de l'extrait hypophysaire à un

acroméganique pendant des semaines, sans aucun résultat appréciable. M. Witmer et M. Magnus-Lévy, de leur côté, n'ont pas eu plus de succès.

M. Rolleston signale, dans deux cas d'acromégalie, une amélioration par l'opothérapie associée thyro-hypophysaire.

M. de Cyon soumet un malade de 12 ans à un traitement par l'hypophysine. Ce sujet présente, depuis la première enfance, un développement excessif du squelette et de la couche adipeuse sous-cutanée, de l'apathie intellectuelle, de la céphalée intense, du rétrécissement des pupilles, du nystagmus, un léger abaissement des paupières, un pouls petit, fréquent, irrégulier et intermittent. Ce garçon a deux frères atteints de la même affection, mais à des degrés différents. Après trois semaines de la médication par l'hypophysine, la céphalée disparaît, les battements du cœur deviennent moins fréquents et plus réguliers, l'intelligence s'éveille, la démarche est plus alerte et moins lourde, le pouls a diminué. Le traitement est continué, l'amélioration s'accroît : le poids tombe de 54 kilogrammes à 45.

M. Favorsky traite un cas d'acromégalie par l'opothérapie hypophysaire pendant 14 mois et demi : la céphalée disparaît, l'appétit s'améliore, l'apathie s'atténue, les palpitations diminuent, le pouls descend de 140 à 102 et même à 88 pulsations par minute.

M. J. State cite, dans sa thèse, l'observation d'un acroméganique soigné par MM. P. Marie et H. Meunier : le traitement hypophysaire n'a provoqué aucune amélioration réelle. Par contre, une acroméganique de

M. Fr. Pineless aurait eu, grâce à cette médication, moins de dyspnée et d'asthénie.

M. Kester traite sans succès un acromégalique par l'opothérapie pituitaire.

M. Moraczweski administre de l'extrait hypophysaire à un acromégalique et note une rétention du phosphore et du calcium.

M. Sydney Kuh fait ingérer à trois acromégaliques de l'extrait pituitaire et constate, dans deux cas, la disparition de la céphalée, des vertiges, de l'asthénie, des sueurs profuses et des vomissements.

M. Giovanni Castiglioni prescrit la médication pituitaire à un acromégalique qui a une pression artérielle élevée; il obtient une diminution des douleurs, sans aucune modification de la tension ni de la quantité des urines.

MM. Cestan, Zanoni, Aporti auraient vu des améliorations se produire chez des acromégaliques sous l'influence de l'opothérapie hypophysaire.

Mon maître M. L. Rénon et moi observons une acromégalique depuis le 10 décembre 1903. Nous lui avons fait suivre divers traitements opothérapiques; seule, la médication associée thyro-ovarienne a procuré un soulagement réel. L'extrait d'hypophyse a augmenté d'une façon très nette les troubles acromégaliques, et cela, chaque fois que nous avons prescrit cette médication : les névralgies s'accrurent, de vives douleurs apparurent au niveau des maxillaires; la langue devint lourde, pâteuse et sembla s'épaissir; la céphalée augmenta, les troubles de la vue s'accrochèrent, le pouls

se ralentit, la tension artérielle s'éleva. En outre, il y a, depuis un an, une véritable poussée ostéogénique au niveau des doigts et des maxillaires après chaque essai d'opothérapie hypophysaire. L'observation de cette malade sera citée en son entier dans l'un des chapitres suivants.

Quelle conclusion pratique formulerons-nous après l'examen de ces faits contradictoires ? Faut-il conseiller ou proscrire le traitement pituitaire dans l'acromégalie ? Je crois que l'extrait hypophysaire pourra être prescrit, lorsque l'on voudra obtenir le ralentissement du pouls, l'élévation de la pression artérielle, la diminution de l'asthénie, la suppression plus ou moins complète des sueurs profuses, l'accroissement de l'appétit, l'augmentation de la diurèse, mais il faudra se rappeler que cette médication, loin d'empêcher le processus acromégalique de progresser (et la plupart l'ont constaté), est capable de le stimuler d'une façon active. Nous verrons plus loin que l'acromégalie présente deux périodes : une période d'état ou d'hyperhypophysie et une période de cachexie ou de dyshypophysie et d'hypohypophysie ; le traitement pituitaire, inutile et même dangereux dans la première phase, deviendra logique dans la deuxième. En outre, l'opothérapie hypophysaire combattra efficacement l'hyperthyroïdie que l'on rencontre assez fréquemment dans le syndrome polyglandulaire acromégalique.

§ 4. — Maladies dystrophiques.

1° Maladie de Parkinson.

MM. C. Parhon et C. Urechia ont communiqué, à la Société de Neurologie, le 7 novembre 1907, une note sur les effets de l'opothérapie hypophysaire dans un cas de syndrome de Parkinson.

« L'idée d'essayer l'opothérapie pituitaire dans le syndrome de Parkinson nous a été suggérée, disent ces auteurs, par la communication de MM. Arthur Delille et Cl. Vincent, présentée ici même dans la séance du 7 février 1907, communication dans laquelle nous trouvons énumérés les symptômes suivants comme appartenant à l'insuffisance pituitaire, d'après L. Rénon et Arthur Delille : la tachycardie, l'instabilité du pouls, l'hypotension artérielle, l'insomnie, l'anorexie, la sensation de chaleur pénible, la sudation facile.

« Il n'est pas difficile de voir que ces symptômes se rencontrent aussi dans le syndrome de Parkinson, où ils constituent des phénomènes morbides très gênants.

Nous avons essayé l'opothérapie pituitaire dans un cas typique du syndrome en question. Il s'agit d'un malade, âgé de 44 ans, qui ne semble pas avoir une hérédité chargée. Il n'est pas syphilitique. Fièvre typhoïde à 30 ans. Les troubles parkinsonniens ont débuté il y a dix ans par le tremblement de la main droite, puis du pied du même côté. Trois ans plus tard, ces membres ont été envahis par la rigidité. Depuis cinq ans, les membres du côté gauche ont été pris à leur tour et, depuis trois ans, le maxillaire inférieur commença également à trembler. Toujours depuis cette dernière époque, le malade commença à être incom-

modé par une pénible sensation de chaleur, de l'insomnie, de la soif, des transpirations très abondantes ainsi que par des douleurs ostéo-articulaires.

Aujourd'hui, le malade, avec les symptômes plus haut mentionnés, avec sa tête penchée en avant et un peu vers le côté droit, son front ridé, son visage immobile, son tronc voûté, ses membres supérieurs fléchis, avec la rigidité musculaire qui le force à tourner le tronc entier comme une seule pièce et lentement s'il veut regarder d'un côté, présente bien le tableau classique du syndrome de Parkinson. Si nous ajoutons que sa tension artérielle est abaissée, que le pouls est fréquent (86 par minute), que ses urines ne contiennent pas de sucre ni d'albumine, nous avons tracé, en résumé, la symptomatologie de ce malade.

Le 3 septembre 1907, nous commençons l'opothérapie hypophysaire en donnant chaque jour au malade deux cuillerées à café de glycérine dans laquelle on a trituré et macéré des hypophyses de bœuf (4 glandes pour 30 grammes de glycérine). Le jour suivant, rien à noter.

5. — Le malade est plus tranquille, la sensation de chaleur a diminué.

6. — Même état.

7. — La sensation de chaleur a disparu, le tremblement a diminué légèrement. La soif est presque complètement absente. Le malade est plus tranquille, il reste couché plus longtemps, ce qu'il ne pouvait pas faire auparavant quand il passait d'habitude son temps assis au bord de son lit.

8. — Même état.

9. — Le malade nous déclare que son sommeil est devenu plus régulier.

10-12. — Même état.

13. — Il n'a pas pris son médicament, les glandes nous faisant défaut.

Les jours suivants, il prend de nouveau la macération glycinée et l'amélioration se maintient.

18 *septembre*. — Le malade a mal dormi.

19. — Son sommeil a été meilleur, mais il se plaint de douleurs ostéo-articulaires. La sensation de chaleur, les transpirations, la soif manquent toujours.

20. — Même état, 88 pulsations. La tension artérielle marque 16 et demi au sphygmomanomètre de Potain. Les jours suivants, le malade est toujours dans le même état satisfaisant.

26. — Nous trouvons la tension artérielle de 19 avec 86 pulsations par minute.

28. — Il ne prend pas son médicament qui lui manque de nouveau; il accuse un peu de soif et une légère sensation de chaleur.

29. — Tension artérielle 20, pouls 84.

30. — L'état du malade s'est aggravé sans causes évidentes. Il accuse de nouveau la sensation de chaleur, de l'insomnie. La tension artérielle est descendue à 17, pouls 84. Nous augmentons la dose de macération glycéinée à 6 cuillers à café par jour.

1^{er} *octobre*. — Même état.

3. — La sensation de chaleur et la soif ont diminué de nouveau.

4. — La sensation de chaleur, la soif ont disparu. Le malade a mieux dormi, il est plus tranquille.

5. — Même état satisfaisant. Tension artérielle, 21. Pouls, 75. Les jours suivants, le malade continue à jouir de son amélioration. Il n'a plus de soif, de sensations de chaleur, de transpirations, ni d'insomnie. La tension artérielle est de 21 et demi.

9. — Le pouls est descendu à 62 par minute.

« En résumé, il s'agit d'un ancien parkinsonnien qui, sous l'influence de l'opothérapie hypophysaire, vit certains symptômes gênants, comme la sensation de chaleur, la transsudation exagérée, la soif disparaître. Son sommeil devint plus régulier. Le malade est

devenu plus calme. Son pouls est descendu de 86-88 à 62, tandis que sa tension artérielle est montée de 16 et demi à 21 et demi. Le tremblement s'est un peu atténué. Par contre, la rigidité n'a pas semblé influencée. »

Pendant le mois d'octobre 1908, j'ai soumis un parkinsonien appartenant au service de mon maître, M. Talamon, au traitement par l'extrait total d'hypophyse. C'était un malade de 49 ans, atteint depuis six ans d'un syndrome de Parkinson absolument classique : la rigidité et le tremblement étaient plus accentués au niveau des membres gauches. Ce sujet avait une tension artérielle de 14 au sphygmomanomètre de Potain, un pouls à 92; il présentait des sueurs profuses, une sensation de chaleur intolérable, de l'insomnie, de l'anorexie. Sous l'influence du traitement hypophysaire (0 gr. 30 d'extrait par jour), la pression artérielle s'éleva, le pouls se ralentit, le sommeil devint meilleur, l'appétit augmenta, la sensation de chaleur et les sudations s'atténuèrent progressivement; le tremblement diminua, surtout au niveau des membres droits. Le malade quitta volontairement l'hôpital au bout d'un mois de traitement : il avait une pression artérielle à 21 et un pouls à 72, il dormait bien, son appétit était bon, les sudations étaient modérées et peu fréquentes, la sensation de chaleur était légère et discontinue, le tremblement était très atténué, la rigidité n'avait subi aucun changement.

2° Myasthénie, etc.

Mon collègue et ami, Cl. Vincent, et moi avons présenté à la Société de Neurologie, le 7 février 1907, une malade appartenant au service de M. Babinski, malade chez laquelle l'opothérapie associée hypophyso-ovarienne avait fait disparaître rapidement une myasthénie bulbo-spinale grave. Voici l'histoire de cette malade, telle que nous l'avons publiée le 7 février 1907 :

Obs. — Elle est âgée de 21 ans. Il n'y a rien à signaler dans ses antécédents héréditaires ni même dans ses antécédents personnels, sauf une angine grave à l'âge de 16 ans. Elle a eu ses premières règles à l'âge de 15 ans; depuis cette époque, les derniers mois exceptés, la menstruation fut toujours régulière, la quantité de sang perdue était chaque fois très considérable.

Au début de novembre 1905, elle eut une crise d'appendicite qui fut traitée médicalement. A partir de ce moment, les règles devinrent plus fréquentes, survenant toutes les trois semaines environ, provoquant, dit la malade, de véritables « pertes » et laissant, à leur suite, une sensation de faiblesse et de fatigue, attribuée à l'abondance de l'hémorragie. La veille des règles, la malade était tourmentée par des bouffées de chaleur incessantes.

Pendant les mois de mars, avril et mai 1906, elle souffrit d'une entérite : constipation très opiniâtre avec rares débâcles diarrhéiques, coliques survenant de préférence vers 4 ou 5 heures du soir. Durant cette période, la malade se rendit compte que sa résistance à la fatigue diminuait de plus en plus, mais elle crut que les purgatifs pris fréquemment par elle étaient la cause de cet « affaiblissement ». En juin, ces phénomènes s'accrurent; capable le matin d'exécuter son travail habituel, la malade éprouvait à partir de midi une lassitude si marquée

qu'il lui était presque impossible de faire le moindre effort physique un peu prolongé.

En juillet, après des règles très abondantes, elle s'aperçut que sa voix devenait nasillarde et, quinze jours plus tard, elle ressentit de la faiblesse dans les deux mains, principalement dans la main droite : l'annulaire et l'auriculaire, suivant son expression, étaient sans force. Elle avait peine à se servir de ses mains et elle était très maladroite dans ses mouvements. L'appétit avait presque disparu, le sommeil était assez bon ; elle avait une sensation de chaleur presque continue et des sudations faciles.

En août, tout s'amende ; cette amélioration coïncida avec un retard des règles de quinze jours.

En septembre, après des règles pénibles avec hémorragie d'une abondance extrême, la sensation de fatigue générale s'accrut d'une façon considérable, les mains redevinrent maladroites. En outre, les membres supérieurs se montrèrent malhabiles ; la malade se coiffait avec grande difficulté, car les bras, ne pouvant garder la verticale, tombaient presque immédiatement. La voix reprit son timbre nasillard, la déglutition se fit avec moins de facilité. Dans les derniers jours du mois, le tableau clinique se compléta : il y eut du ptosis et de l'asthénie du cou et des membres inférieurs. L'anorexie était presque absolue et la constipation opiniâtre ; la malade avait toujours chaud et suait facilement.

Elle entra le 4 octobre dans le service de M. Babinski.

Le 5 octobre. — La malade est pâle, amaigrie. Sa température est normale. Le pouls est fréquent : 120 pulsations ; la pression artérielle oscille entre 14 et 15 au sphymomanomètre de Potain. La constipation est rebelle, l'appétit manque presque complètement. L'examen des viscères ne révèle aucune lésion ; les urines sont peu abondantes et ne renferment ni sucre ni albumine. Le sommeil est normal ; il y a une sensation de chaleur continue. On ne trouve aucun accident syphilitique avéré ; pas de fausses couches.

La malade présente de la parésie et de l'asthénie au niveau

des divers muscles de l'économie, aussi bien dans le domaine des nerfs craniens que dans celui des nerfs rachidiens.

Muscles innervés par les nerfs craniens. — Il y a du ptosis bilatéral avec impossibilité de fermer les yeux complètement. On ne trouve aucun trouble de l'accommodation.

Les mouvements des joues et des lèvres sont diminués de force et d'amplitude : la malade ne peut plus siffler.

Le voile du palais est parésié. Le réflexe pharyngien persiste, mais il est amoindri et le voile n'arrive plus au contact de la paroi postérieure du pharynx. La déglutition est longue et difficile et les aliments reviennent fréquemment par le nez. La voix est nasonnée. Les cordes vocales sont indemnes.

Muscles innervés par les nerfs rachidiens. — Les muscles du cou sont parésiés et la tête ballote. La malade peut mettre les bras dans la verticale ou l'horizontale mais ils retombent presque immédiatement : les mains sont maladroites et faibles.

La parésie des muscles du tronc est très manifeste, surtout au niveau des muscles des gouttières vertébrales. Dans la station debout, la malade est obligée de se cramponner à une personne ou à un meuble pour ne pas tomber. Quand elle lève un membre inférieur, il s'affaisse lourdement. Pour s'étendre par terre, elle se plie en deux : les membres inférieurs restant en extension, le tronc se fléchit et les mains vont chercher un point d'appui sur le sol. Puis, la malade fléchit les membres inférieurs pour arriver à se mettre à genoux, les membres supérieurs soutenant toujours la partie supérieure du tronc. A ce moment, si on ne l'aide pas, les membres supérieurs se dérobent et la face vient heurter le parquet violemment. Si on la soutient, elle se laisse tomber sur le côté.

Pour passer du décubitus dorsal à la station debout, elle fléchit fortement le buste en avant, jusqu'à ce qu'il vienne presque toucher les genoux ; puis, s'appuyant sur les deux mains, elle essaie de se soulever, mais, si l'on ne vient pas à son secours, elle retombe brutalement et d'une seule pièce.

Tous les troubles de la motilité s'exagèrent après quelques

mouvements. L'excitabilité idio-musculaire est plutôt exagérée. La contractilité musculaire est normale. La contractilité électrique des muscles ne s'épuise pas au bout de quelques minutes. La galvanisation des muscles du mollet ne donne pas le phénomène de la crampe.

Les réflexes rotuliens, achilléens et les réflexes des poignets sont normaux et même plutôt forts. La sensibilité est normale. On ne constate aucun trouble urinaire. L'intelligence enfin est indemne.

Le 10 octobre. — La malade a gardé le repos au lit. On lui fait des injections de strychnine. Il semble qu'elle a plus de force, mais la fatigue musculaire varie considérablement d'un moment à l'autre. Les régurgitations nasales deviennent si fréquentes qu'elles rendent nécessaire l'alimentation par la sonde.

Le 17 octobre. — Asthénie extrême. Pouls 96.

Le 27 octobre. — La déglutition est un peu moins pénible ; la malade s'assied plus facilement sur son lit, mais la moindre poussée la fait tomber. Le pouls est à 106. Les injections de strychnine sont continuées.

Notons qu'à la fin du mois d'octobre, les règles sont revenues avec leur abondance habituelle et quelques jours d'avance.

Le 8 novembre, connaissant les résultats obtenus par M. Rénon et l'un de nous dans leurs recherches sur l'opothérapie hypophysaire (voir la communication faite par eux à la séance de la Société de Thérapeutique du 22 janvier 1907), on cesse la strychnine et l'on fait prendre désormais à la malade 10 centigrammes de poudre totale d'hypophyse et 20 centigrammes de poudre totale d'ovaire au début du repas de midi et une dose analogue au début du repas du soir.

Le pouls avant le traitement oscillait entre 96 et 110, la tension artérielle ne dépassait pas 15 et l'examen du sang pratiqué le 8 novembre au matin donnait la formule suivante :

Hématies.	3.608.000
Leucocytes	6.400
Teneur en hémoglobine diminuée.	

Le 10 *octobre* (deux jours après le début du traitement), la tension atteignait 18 et le pouls était à 68. Depuis cette époque, la tension s'est élevée peu à peu pour atteindre son maximum : 22, au début de janvier, puis décroître sans jamais descendre au-dessous de 16, sauf pendant les règles (lors de la dernière période menstruelle, le sphgmomanomètre a marqué 14).

Le pouls a oscillé régulièrement entre 64 et 74. Fait important, les règles ont changé de caractères ; leur abondance et leur durée sont devenues normales et il y a eu des retards considérables ; en novembre, trois semaines ; quinze jours pour la menstruation suivante. Elles n'ont provoqué chez la malade ni douleur, ni exacerbation de l'asthénie. L'appétit n'a pas cessé d'être excellent ; la constipation a été peu marquée et la sensation de chaleur n'a pas tardé à disparaître.

Les forces sont revenues progressivement, les troubles de la déglutition ayant disparu les premiers. La malade, maintenue au lit jusqu'au début de décembre, s'est levée à cette époque, a supporté aisément la station debout ; le 22 *décembre*, jour où elle a quitté l'hôpital, on notait : « La malade marche bien ; elle peut maintenir ses bras élevés pendant une minute et fermer complètement les yeux, sauf le droit où persiste une fente linéaire. Il n'y a plus de ptosis. Les mouvements cependant sont encore lourds et lorsque la malade pose le pied par terre, elle le laisse tomber. »

Depuis sa sortie, la malade a suivi le même traitement opothérapique (hypophyse et ovaire) ; l'amélioration a continué à s'accroître et le poids a augmenté notablement. Le 26 *janvier*, on a constaté qu'elle fermait complètement les deux yeux. Le 2 *février*, elle a pu venir seule à l'hôpital, faisant sans aucun secours et aussi sans aucune difficulté un long trajet à pied et

en omnibus. L'examen de son sang a donné, le 5 février, la formule suivante :

Hématies	4.840.000
Leucocytes	9.600
Teneur en hémoglobine normale.	

Le 2 février, voyant que la pression artérielle restait entre 14 et 15, huit à dix jours après les dernières règles, nous avons supprimé la poudre d'ovaire, momentanément du moins, pour ne laisser que la poudre d'hypophyse : la tension remonta aussitôt, elle était à 16 le 5 février.

Nous continuerons ce traitement, en employant la poudre d'hypophyse seule ou en l'associant à la poudre d'ovaire, jusqu'à ce que la myasthénie ne soit plus décelable par les moyens cliniques et jusqu'à ce que toutes les fonctions aient repris leur cours normal. Nous recommencerons l'opothérapie si nous voyons la menstruation s'altérer de nouveau, la pression artérielle s'abaisser, le pouls devenir instable et plus fréquent, les globules rouges et les leucocytes diminuer de nombre et la résistance à la fatigue s'amoindrir. »

J'ai continué à observer cette malade pendant l'année 1907 et le début de l'année 1908. Le traitement a été suspendu définitivement à la fin de mai 1907 : à cette époque, la guérison apparente était complète, il n'y avait plus aucune trace de myasthénie, les règles étaient normales, la santé générale était excellente. Au début de 1908, la guérison persistait ; je n'ai pas revu la malade depuis cette date.

La poudre d'hypophyse a eu chez cette femme son effet habituel : augmentation de la tension artérielle, ralentissement des battements cardiaques, disparition de la sensation de chaleur, augmentation considérable

de l'appétit. D'autre part, soit grâce à elle seule, soit plutôt grâce à son association à la poudre d'ovaire, les règles ont subi des modifications aussi heureuses que remarquables. Nous sommes en droit de croire que la disparition progressive de l'asthénie doit être attribuée à la médication opothérapique. L'effet thérapeutique maximum n'a été obtenu qu'en associant l'extrait hypophysaire et l'extrait ovarien ; c'est là un point important sur lequel j'insisterai plus tard, lorsque je parlerai des syndromes polyglandulaires et de l'opothérapie associée.

A ce fait clinique doivent s'ajouter les constatations exposées dans les paragraphes précédents : l'extrait total d'hypophyse diminue l'asthénie et surtout l'asthénie musculaire dans la convalescence des maladies infectieuses, etc...

M. Parhon et Urechia ont eu, dans un cas de myasthénie bulbo-spinale, une amélioration très accentuée, grâce au traitement hypophysaire.

Je dois placer ici la très intéressante observation publiée le 6 juin 1907 par MM. Léopold Lévi et H. de Rothschild.

Il s'agit d'une enfant de 7 ans chez laquelle l'opothérapie hypophysaire a notablement amélioré une myopathie atrophique progressive ou myatonie. Voici l'histoire de cette malade, d'après MM. Léopold-Lévi et H. de Rothschild.

Obs. — « Père âgé de 32 ans, bien portant, très nerveux ; il a des céphalées qui le prennent tout d'un coup, des serre-

ments dans l'estomac ; l'an dernier, il a presque perdu connaissance.

Mère, 29 ans, bien portante.

Les grands parents maternels sont morts : la mère à 49 ans, d'un cancer ; le père, à 63 ans, d'appendicite.

Le grand-père paternel est mort d'une maladie d'estomac. La grand-mère paternelle est vivante. Une de ses sœurs, mais d'un autre père, a un fils de 16 ans qui ne peut se tenir sur les jambes ; une autre sœur, également d'un autre père, a eu deux enfants sourds-muets.

Les parents ont un autre enfant de 2 ans et demi qui a marché à 18 mois, est en retard pour la parole, est constipé.

L'enfant est née à terme ; elle pesait à la naissance 6 livres et demie à 7 livres. Elle fut mise en nourrice jusqu'à six mois, reprise alors par ses parents qui la trouvaient plutôt en retard. Elle était molle, ne se tenait pas. Jusqu'à 18 mois, elle eut constamment des éruptions de boutons aux fesses qui n'allaient pas jusqu'à suppuration.

Sa première dent sortit à 9 mois, les autres succédèrent sans retard. L'enfant parla tardivement.

La mère fut frappée qu'à 14 mois son enfant avait du retard pour se tenir debout. Elle consulta alors à la Fondation Pereire pour la faiblesse musculaire de l'enfant. On prescrivit des bains, des frictions. Les forces se développaient peu. Les progrès étaient lents. Cependant, à 18 mois, l'enfant se tenait à la fenêtré. A deux ans, on conseilla le massage qui fut pratiqué d'autant plus facilement que le père de l'enfant est masseur.

A 2 ans et demi, l'enfant arrivait tout en se tenant après les murs, à faire le tour d'une chambre. Elle marchait en se dandinant et en se servant moins bien du membre inférieur gauche. A trois ans, elle ne marchait pas encore sans se tenir. Quand elle tombait par terre, elle ne se relevait qu'en se cramponnant aux objets environnants. En jouant, elle laissait souvent tomber les objets.

A ce moment, elle eut une fièvre qui dura huit jours et fut

appelée méningite ? L'enfant mit quinze jours à se remettre. En reprenant sa vie habituelle, elle marchait moins bien qu'auparavant.

La mère consulta alors à Furlado-Heine. On porta le diagnostic de myopathie progressive et on soumit l'enfant à l'électricité pendant huit mois, à deux séances par semaine.

Puis elle alla à la campagne de mai 1904 à septembre 1905. Quand elle revint, elle avait fait peu de progrès. Néanmoins, la grand'mère se souvient qu'à deux reprises elle fit une douzaine de pas sans se tenir.

En *septembre* 1905, elle marchait difficilement avec des béquilles. En même temps, les membres inférieurs avaient considérablement engraisé.

En *décembre* 1905, elle devint impotente et ne se servit plus de ses membres inférieurs jusqu'au traitement hypophysaire.

L'enfant fut soumise pour la première fois à notre examen le 30 mars 1906. L'impotence des membres inférieurs était absolue. On porta le diagnostic de myopathie prédominant aux membres inférieurs avec lipomatose. On ne trouva pas de signes d'hypothyroïdie, mais on constata une température rectale au-dessus de la normale, un développement pileux au pourtour des organes génitaux (et il remontait, paraît-il, à l'âge de 2 ans), un tremblement menu des membres supérieurs, ayant toujours (?) existé d'après la mère. Nous soumîmes l'enfant à l'opothérapie ovarienne qu'elle suivit sept semaines environ (2 cachets de 0 gr. 20 par jour). Elle avait maigri légèrement, s'affaissait peut-être un peu moins et se soulevait au-dessus de son lit. A ce moment, l'enfant partit à Pougues et là, pendant quatre mois, fut soumise à l'opothérapie thyroïdienne (un demi-lobe de thyroïde fraîche de mouton tous les jours) sans résultat appréciable.

Elle entra le 6 *décembre* 1906 à la polyclinique H. de Rothschild ; fut soumise de nouveau à l'opothérapie ovarienne qui ne produisit que des résultats incertains. L'enfant ayant présenté à partir du 17 décembre une température progressivement

croissante aux environs et au-dessus de 38°, on cessa toute médication jusqu'aux premiers jours de février.

On prescrivit, dans les premiers jours de février, un cachet d'hypophyse (extrait total 0 gr. 10) et un cachet d'ovaire (0 gr. 20) par jour.

A la date du 19 *avril*, les progrès étaient indéniables. A ce moment, l'enfant redressait ses pieds en suivant le lit ; arrivait, sans écarter les cuisses des draps, à mettre la jambe à angle droit sur la cuisse ; descendait de son lit. Elle arrivait à se redresser légèrement du sol.

L'action peu décisive qu'avait produite l'ovarine, nous encourageait à utiliser exclusivement l'hypophyse dont nous augmentâmes les doses en les portant à deux cachets par jour (19 *avril*), à trois par jour (26 *avril*), à quatre par jour (le 10 *mai*). C'est alors que les progrès se firent plus rapides.

Le 26 *avril*, pour la première fois, elle soulevait les talons au-dessus du lit ; croisait la jambe gauche sur la jambe droite, pouvait marcher soutenue par la chemise.

Le 30 *avril*, elle se mettait à genoux sur une chaise.

Dans les premiers jours de *mai*, elle monte n'étant soutenue que par un bras.

Le 10 *mai*, elle fait toute seule le tour de son lit.

Le 23 *mai*, couchée à terre, elle se relève pour s'asseoir sur sa chaise.

Le 29 *mai*, elle arrive à se tenir debout sans appui.

Le 4 *juin*, elle arrive à descendre d'une table sur laquelle on la couche.

Quant aux membres supérieurs, bien qu'encore faibles, car la malade laisse facilement tomber un objet lourd qu'elle tient dans les mains, ils ont acquis une certaine force. L'enfant, pour se coucher, s'appuie davantage sur les membres supérieurs. Elle se tient avec plus d'énergie aux objets qui l'environnent et peut ainsi passer de son lit à un objet voisin.

Il y a, d'ailleurs, une variabilité très grande dans la force motrice et un épuisement, somme toute, très facile.

La malade présente encore de l'atrophie musculaire, de la diminution des réactions électriques faradiques et galvaniques dans la plupart des muscles. Il y a, en outre, abolition des réflexes rotuliens, achilléens et des membres supérieurs.

L'obésité, qui était surtout marquée à la partie thoraco-abdominale inférieure, au bassin et aux cuisses, a disparu progressivement. Le poids est tombé de 25 kilogrammes à 21 kgr. 850. »

En nous basant sur ces faits cliniques, nous pouvons conclure que la médication hypophysaire possède une action indéniable sur la trophicité et le fonctionnement musculaires. Les observations de MM. Léopold Lévi et H. de Rothschild que je vais citer dans le paragraphe suivant, confirment cette idée.

3° Troubles de la croissance. — Arriération.

MM. Léopold Lévi et H. de Rothschild ont présenté à la société de Neurologie, le 7 février 1907, trois enfants arriérés que l'opothérapie hypophysaire avait très améliorés. Ces observations sont très intéressantes, je les donnerai in extenso ; je regrette profondément de n'avoir jamais pu trouver le moyen d'apporter ma contribution personnelle à cette étude spéciale. Je rappellerai auparavant que le malade de M. de Cyon (gigantisme infantile) présenta, après un traitement par l'hypophysine, un véritable réveil de l'intelligence.

Voici les trois observations de M. Léopold Lévi et H. de Rothschild :

« Obs. 1. — Pl., Isabelle, âgée de 3 ans et 11 mois.

La mère avait eu un premier bébé mort pendant l'accouche-

ment. Elle resta un mois alitée pour les suites de couches. Trois mois après, elle redevint enceinte. La grossesse fut pathologique. La gestante souffrit d'anémie. A 8 mois, on provoqua l'accouchement prématuré.

L'enfant paraissait en bon état à la naissance. A 2 mois, elle présenta des convulsions pendant huit jours et aurait eu le côté gauche paralysé jusqu'à l'âge de 2 ans et demi.

L'évolution dentaire se fit sans grand retard. L'enfant eut sa première dent entre 9 et 10 mois. Actuellement, elle a ses 20 dents.

C'est seulement vers 3 ans environ que l'enfant commença à parler, s'exprimant très difficilement, disant papa, maman.

Le trouble prédominant, quand on nous amena la malade le 1^{er} mai 1906, à la Polyclinique H. de Rothschild, consistait dans ce fait qu'elle ne pouvait se tenir sur ses jambes qui étaient comme « du coton ». Elle s'affaissait quand on essayait de la mettre debout. Bien plus, elle ne pouvait rester assise. On était obligé de la caler dans son lit avec des oreillers. Elle avait une tendance à tomber en arrière.

L'intelligence était rudimentaire. La famille considérait l'enfant comme une idiote. Et c'est le premier diagnostic que nous portâmes. Il existait de l'incontinence d'urine.

Nous soumettons l'enfant, du 1^{er} mai au 8 juin, à la médication thyroïdienne sans résultat appréciable, au point que la grand' mère qui nous l'apportait hésitait à nous l'amener à nouveau.

Le 8 juin, nous commençons un traitement par l'extrait d'hypophyse de bœuf (Carrion): 2 cachets par jour de 10 centigrammes, correspondant à 50 centigrammes de glande fraîche.

Après trois jours de traitement, l'enfant resta assise sur son lit, à la stupéfaction de ses parents. Trois jours après, ayant ingéré 12 cachets, elle se tenait arc-boutée contre les barreaux du lit.

Nous continuâmes le traitement par cures intermittentes, mais sans grande interruption depuis le début. Actuellement, elle a pris 100 cachets environ.

Les progrès ont été continus, plus ou moins accentués par périodes.

D'une façon générale, l'appétit et le sommeil sont très bons. Depuis le mois de juin, l'enfant a grandi de 3 centimètres environ et a augmenté de 1.400 grammes. L'incontinence d'urine est moindre, mais persiste encore.

L'enfant a commencé à marcher entre le cinquantième et le soixantième cachet. Elle a pu entreprendre des marches de plus en plus longues. Elle fait le tour des chambres en se tenant aux murs, tourne autour des meubles, mais ne s'est pas encore lancée dans le vide. Elle est moins raide qu'auparavant et plie mieux les genoux. Elle a monté, dès septembre, quelques marches de l'escalier; depuis le mois de janvier, elle essaie de se tenir debout sans s'appuyer.

L'enfant parle couramment, dit tout, mais n'est encore comprise que de ses proches.

Son intelligence, sa compréhension, sa mémoire, sa curiosité se sont développées étonnamment. Elle fait attention à toutes choses. Rien ne lui échappe, et elle se rappelle non pas seulement sur le moment, mais n'oublie pas. Les couleurs, les toilettes l'intéressent. Elle est très forte en cuisine, différencie une blanquette d'un ragoût et sait comment on fait une marinade de harengs. Elle chante de petites chansons.

Pendant la durée du traitement, nous notons le développement d'éléments pustuleux sur les membres, aux mois de juillet et de septembre, qui font suspendre momentanément la médication, et l'arrêt des progrès pendant une grippe, au mois de janvier.

En somme, enfant arriérée, ne pouvant à 3 ans rester assise, comme une enfant de 7 à 8 mois, ayant du retard pour le langage et l'intelligence.

Le tout s'améliore rapidement et progressivement par le traitement hypophysaire.

Obs. 2. — Marie M., âgée de 6 ans, est atteinte de maladie de Little incomplète.

Le médecin qui l'a observée à sa naissance, le docteur Singer, d'Illzach, a noté l'existence de pieds en équinisme. Elle présentait, en outre, un strabisme convergent, soigné à Mulhouse par le docteur Ostermann.

Nous la voyons *le 6 juillet* 1906. Les membres inférieurs, surtout le gauche, sont en raideur spasmodique. On provoque de la trépidation épileptoïde surtout à gauche. Le signe de Babinski fait défaut des deux côtés. L'enfant remue les jambes, mais est incapable de se tenir debout.

Nous la soumettons à l'opothérapie hypophysaire.

Elle se tient mieux après avoir ingéré 14 cachets et commence à marcher après 30 cachets, le 13 juillet, pour la première fois.

Le 24 juillet, elle marche beaucoup mieux, elle est plus solide, son poids est passé de 15 kg. 350 à 16 kg. 200.

Le 4 septembre, elle a pris 55 cachets. Les progrès sont considérables, elle a fait une marche assez longue, elle a monté les escaliers.

Elle ressent un malaise vers octobre (fatigue, céphalée, vomissements, s'éveille deux ou trois fois dans la nuit). Il se produit un arrêt dans les progrès.

L'enfant est ramenée en Alsace, et revient à la polyclinique. H. de Rothschild, au mois de novembre.

Actuellement, elle a pris 130 cachets d'hypophyse environ. Elle écarte mieux les jambes, est un peu moins raide, marche toute la journée sans se tenir, monte sur un fauteuil, monte et descend l'escalier en tenant la rampe. Elle continue à progresser sur le pied antérieur, mais appuie moins sur les orteils.

Elle est plus sage, beaucoup moins nerveuse.

On a pu difficilement suivre les progrès de la parole et de l'intelligence, car l'enfant parlait allemand en arrivant à Paris et ne comprenait pas le français. Actuellement, elle répète ce qu'elle entend chanter, comprend bien. D'après sa tante, son cerveau s'est développé d'une façon surprenante.

M. Lanzenberg (de l'Institut Pasteur) a bien voulu pratiquer des analyses de l'urine pendant une interruption de traitement, puis au cours du traitement, l'enfant étant soumise au régime lacté, fixe et continu, et les analyses étant répétées à plusieurs reprises. Pour s'en tenir au rapport de l'azote de l'urée à l'azote total, il a été, les premières fois, de 0,78, de 0,76, puis, dans les analyses au cours du traitement, il s'est élevé à 0,86, 0,87. La conclusion de M. Lanzenberg est donc que le rapport azoturique, faible dans la première série d'analyses, s'est élevé très sensiblement dans la seconde série, ce qui accuse une meilleure utilisation des matériaux azotés, très voisine de la moyenne pour un enfant de cet âge.

Obs. 3. — Le troisième cas concerne une enfant de 6 ans, Blanche B..., qui est née à 8 mois ; ses deux aînés sont morts, l'un en naissant (au septième mois), l'autre, né également à sept mois, trois jours après la naissance.

Nous l'avons vue pour la première fois il y a deux ans, nous avons porté le diagnostic d'idiotie et nous l'avons adressée à la consultation du docteur Voisin, qui la soigna pendant 18 mois. Elle prit des bains de sel, du sirop de chaux.

L'enfant revint nous voir le 19 octobre 1906.

Nous relevons alors qu'elle avait présenté des crises convulsives en octobre 1904, en mai 1906. Elle a commencé à marcher à 4 ans ; elle tombe plusieurs fois par jour, surtout en arrière. Elle ne parle ni même ne jase, ne s'intéresse à rien, marche sur la plante des pieds, est en mouvement incessant. Son appétit est glouton. Elle bave constamment, garde la bouche ouverte, perd inconsciemment ses urines et ses matières.

Nous la soumettons à l'opothérapie hypophysaire (2 cachets de poudre d'hypophyse par jour). Actuellement, elle a pris 150 cachets environ. Voici les résultats qu'a produits le traitement. Au point de vue intellectuel, elle était tout à fait en retard. A 2 ans et demi, elle ne reconnaissait pas sa mère et ne connut pas son père avant 4 ans.

Actuellement, elle comprend quand sa tante, qui l'élève, lui dit de passer d'une chambre dans une autre, et à deux reprises, elle a été cherché son vase de nuit. Elle fait attention aux tramways, aux omnibus. Elle obéit un peu, se rappelle les choses défendues.

En ce qui concerne la parole, on n'avait point, avant le traitement, entendu le son de sa voix. Elle jase maintenant toute la journée, dit pa-pa, maman (surtout quand elle a faim), da-da, do-do, dé-dé, donne-donc, applique correctement papaet maman à son oncle et à sa tante.

Elle marche mieux, appuie le pied gauche sur le sol, parfois les deux. Elle est montée, après un mois de traitement, sur les chaises et sur la table.

Elle est devenue plus adroite, peut porter un verre ; elle sait tourner la clé du buffet, va l'ouvrir quand elle a faim.

Elle commence à savoir embrasser, va embrasser sa grand'mère. Elle reste mieux en place, a un appétit plus réglé, dort mieux, est plus calme. Elle est capable de se retenir d'uriner. Ses cheveux grandissent beaucoup.

En somme, amélioration lente, mais progressive de tout le développement (parole, marche, intelligence).

Remarque intéressante :

Nous avons substitué aux cachets d'hypophyse des cachets de corps thyroïde. L'enfant ne fut pas améliorée. A la suite de l'emploi de la nouvelle médication, pendant deux semaines, elle fut prise de crises d'excitation nerveuse se reproduisant pendant trois jours de suite.

Voilà donc trois cas dans lesquels, d'une façon rapide, puis progressive, la médication hypophysaire a donné des résultats satisfaisants. Il s'agit deux fois d'arriération confinant à l'idiotie, et une fois d'un cas de maladie de Little incomplet. »

4° Obésité.

Le malade de 12 ans, atteint de gigantisme avec lipomatose excessive, à qui M. de Cyon fit suivre un traitement par l'hypophysine, présenta un amaigrissement considérable : son poids tomba de 54 kilogrammes à 45 kilogrammes.

Nous avons vu plus haut que l'enfant de 7 ans pour laquelle MM. Léopold Lévi et Henri de Rothschild firent le diagnostic de myopathie atrophique progressive, avait une adipose excessive, surtout marquée au niveau de l'abdomen, du bassin et des cuisses. Cette obésité spéciale disparut sous l'influence de la médication hypophysaire ; le poids tomba de 25 kilogrammes à 21 kgr. 850.

Mon maître, M. L. Rénon et moi avons soumis 2 cas de maladie de Dercum à l'opothérapie pituitaire, sans obtenir aucun effet appréciable. Chez nos 2 malades, l'adipose douloureuse avait fait son apparition après la ménopause.

MM. Axenfeld, Elschnig, Fleischer, etc., auraient obtenu de bons résultats dans la dystrophie adiposogénitale (dont nous parlerons plus loin) grâce à la poudre d'hypophyse. Ils auraient vu se produire une diminution rapide de l'obésité.

5° Maladies nerveuses.

Les neurasthéniques ont des palpitations, de la tachycardie, une pression artérielle instable et souvent de l'hypotension, des sensations d'oppression, de l'as-

thénie neuro-musculaire, de l'insomnie, de l'anorexie. L'extrait d'hypophyse m'a donné, dans cette maladie, des résultats remarquables à la dose de 0 gr. 20 à 0 gr. 30 par jour. J'ai soigné 10 neurasthéniques : 7 hommes et 3 femmes ; chez tous, l'amélioration a été considérable, mais je n'ai pu obtenir aucune guérison complète, car, dans tous ces cas, la suppression de la cause occasionnelle de l'affection m'a été impossible. Le traitement hypophysaire a produit, chez ces malades, un ralentissement du pouls, une élévation de la pression artérielle avec stabilité plus grande de cette tension, une diminution notable de l'asthénie, la suppression de la dyspnée, l'amélioration du sommeil et de l'appétit.

MM. Mairet et Bosc ont administré de la substance pituitaire à des épileptiques et ont obtenu les effets suivants : « 1° L'injection et l'ingestion de glandes pituitaires ne diminuent pas le nombre des attaques d'épilepsie ; si la glande pituitaire agit sur ces dernières, c'est plutôt pour les augmenter.

« 2° L'ingestion de glande pituitaire (1 à 3 glandes) produit d'une façon assez constante des accès délirants. Ces accès qui surviennent 3 ou 4 jours après l'administration de la glande, revêtent, dans certains cas, les caractères des accès d'agitation propres aux épileptiques, si bien qu'on peut penser à une simple coïncidence. Mais, d'autres fois, ces caractères ont quelque chose de spécial et, par suite, il semble bien qu'il y ait un rapport de cause à effet entre eux et l'ingestion de la glande pituitaire. »

M. Caselli a fait ingérer de l'extrait pituitaire à deux individus atteints de lypémanie et a observé une amélioration progressive de leur état psychique.

MM. Sollier et Chartier ont publié une note sur 9 cas d'accidents mentaux traités par l'opothérapie hypophysaire et ovarienne. « L'opothérapie hypophysaire, dans tous les cas, a donné des résultats qui ont été déjà signalés : relèvement de la tension artérielle, diminution de la rapidité du pouls, suppression des sueurs profuses, amélioration de l'asthénie. Au point de vue psychique, elle a nettement pour effet, dans ces cas en particulier, de faciliter la synthèse de perception et l'association des idées, de diminuer la lenteur des réactions volontaires et d'améliorer la mise en train des diverses opérations mentales. Associée à l'ocréine, l'hypophyse a régularisé l'action excitative de la première. »

Certains auteurs ont, chez les acromégaliques, obtenu, d'une façon très nette, une amélioration des troubles mentaux grâce à l'extrait pituitaire.

Cette longue étude peut se résumer en quelques mots : *l'extrait hypophysaire, employé comme médicament opothérapique, élève la tension artérielle, ralentit le pouls, augmente la diurèse, supprime les sensations de chaleur et les sudations profuses, améliore l'appétit et le sommeil, fait disparaître l'asthénie, atténue certains troubles mentaux, exerce sur la nutrition ainsi que sur le développement en général et sur le développement osseux et musculaire en particulier, une action stimulatrice très nette et, enfin, a probablement un rôle antitoxique.*

CHAPITRE III

LES LÉSIONS HYPOPHYSAIRES DANS LES MALADIES

L'étude anatomo-pathologique de l'hypophyse est de date récente; les faits publiés sont relativement peu nombreux, mais leur intérêt est considérable. J'exposerai les lésions et les modifications de l'hypophyse que l'on a trouvées dans certains états physiologiques, dans les infections aiguës et chroniques, dans les intoxications, dans les néphrites, dans l'artério-sclérose, dans les maladies d'origine glandulaire interne, dans les maladies dystrophiques, dans les maladies nerveuses, etc. En terminant ce chapitre, je dirai quelques mots sur la présence presque constante de lésions polyglandulaires dans les différentes maladies.

§ 1. — États physiologiques.

1° Grossesse.

M. L. Comte a observé l'hypertrophie et l'hyperplasie de l'hypophyse dans les cas de grossesse avancée.

MM. Launois et Mulon déclarent que la glande pitui-

taire est, pendant la gestation, en état manifeste d'hyperfonctionnement, hyperfonctionnement qui se traduit surtout par une augmentation de nombre et une hyperactivité fonctionnelle des cellules sidérophiles.

M. P. Thaon a constaté chez la femme, sous l'influence de la gestation, une hyperactivité et une hyperplasie hypophysaires avec augmentation de la colloïde.

MM. Erdheim et Stumme ont examiné 150 hypophyses de femmes. D'après eux, l'hypophyse s'hypertrophie constamment pendant la grossesse. La surface de section, qui est normalement gris rougeâtre, devient uniformément blanche à la fin de la gestation. Quelques semaines après l'accouchement, la glande commence à reprendre sa couleur gris rougeâtre; le volume diminue progressivement et, vers la fin de la période puerpérale, il est proche de la normale. Chez les femmes qui allaitent, les modifications pituitaires persistent jusqu'au septième mois après l'accouchement. La glande présenterait encore, plusieurs années après, une augmentation du nombre des cellules et des alvéoles glandulaires. L'hypertrophie de l'hypophyse se reproduit, mais à un degré plus considérable, lors de chaque nouvelle grossesse; les hypophyses les plus volumineuses se rencontrent chez les multipares.

2° Vieillesse.

M. Caselli a décrit l'atrophie sénile de l'hypophyse avec néoformations conjonctives.

Selon M. P. Thaon, l'hypophyse du vieillard est

formée de cellules volumineuses et bien colorées. La glande est dépourvue de colloïde, sauf au niveau des vésicules du hile qui en contiennent une assez grande quantité.

MM. C. Parhon et M. Golstein ont vu dans l'hypophyse d'une femme de 66 ans et dans celle d'une femme de 70 ans, de nombreuses cellules éosinophiles et cyanophiles, avec prédominance de la substance colloïde cyanophile.

J'ai examiné l'hypophyse d'une femme de 97 ans. Il y avait une sclérose très prononcée au centre, en avant et sur les côtés du lobe antérieur; à ce niveau, on ne rencontrait que de très rares cellules chromophiles et les chromophobes y constituaient de gros amas. En arrière, en avant du hile, se voyaient de nombreuses cellules éosinophiles et cyanophiles, avec colloïde libre à l'intérieur des acini; les vésicules du hile étaient au nombre de trois ou quatre et contenaient de la colloïde éosinophile.

§ 2. — Infections aiguës et chroniques.

1° Fièvre typhoïde.

M. Torri a fait des recherches histologiques sur les glandes pituitaires de 5 malades morts de fièvre typhoïde. Il a noté, dans la majorité des cas, une hyperplasie des cellules chromophiles de l'hypophyse avec rareté relative de la substance colloïde.

M. P. Thaon a pu étudier l'hypophyse chez 3 typhi-

ques. Dans deux cas, la maladie avait été de courte durée (mort au 10^e jour et au 25^e jour) : les cellules chromophiles étaient volumineuses et nombreuses, tandis que la colloïde était abondante. Dans le troisième cas, la mort n'était survenue qu'après des rechutes successives : les cellules chromophiles étaient assez intensément colorées, mais la colloïde libre était absente.

J'ai trouvé des lésions intéressantes dans l'hypophyse de deux hommes morts de fièvre typhoïde. Le premier succomba le dix-septième jour d'une dothiéntérie à forme ataxo-adynamique, avec les symptômes du collapsus cardiaque : son hypophyse était congestionnée, il n'y avait aucune lésion cellulaire apparente ; les chromophobes étaient en nombre considérable et la colloïde libre manquait entièrement. Le deuxième malade mourut à la fin du deuxième septénaire d'un laryngotyphus : l'hypophyse était très congestionnée et présentait plusieurs gros foyers hémorragiques ; les chromophobes formaient de gros amas à la périphérie ; les cellules chromophiles étaient nombreuses au centre et près du hile, mais il y avait prédominance très marquée des cellules cyanophiles ; enfin, la colloïde libre était rare, généralement cyanophile et les vésicules du hile renfermaient de la substance colloïde éosinophile.

2^e Diphtérie.

M. Torri, dans 5 cas de diphtérie, a noté une hyperplasie des cellules chromophiles de l'hypophyse,

avec colloïde peu abondante. MM. C. Parhon et M. Golstein ont vu que la glande pituitaire d'un enfant de 5 ans, mort de diphtérie, était constituée presque exclusivement par des cellules éosinophiles; les cyanophiles manquaient, les chromophobes étaient rares et il y avait peu de colloïde.

3° Variole.

M. P. Thaon a examiné l'hypophyse dans 5 cas de variole (confluente, hémorragique d'emblée, hémorragique secondaire, etc.). Le stroma conjonctif ne présente pas de modifications; la congestion est souvent intense et il n'est pas rare de constater des effractions de capillaires dilatés. La formation de nodules infectieux est fréquente. Il n'y a pas de colloïde épanchée dans la trame connective, mais les grosses vésicules du hile sont le plus souvent distendues par le produit de sécrétion. Les lésions cellulaires sont très marquées : prolifération exagérée des noyaux, fréquence de noyaux doubles dans un même corps protoplasmique, aspect trouble et vésiculation des noyaux, rupture du réseau chromatinien et dispersion des débris nucléaires.

4° Érysipèle.

Dans un cas d'érysipèle de la face avec septicémie secondaire, phlegmon du cou et mort en hyperthermie avec phénomènes pleuro-péritonéaux, M. P. Thaon n'a observé qu'une très légère congestion au niveau de

l'hypophyse, sans aucune altération parenchymateuse ni interstitielle.

5° Scarlatine.

MM. Parhon et M. Golstein n'ont trouvé dans l'hypophyse d'un enfant de 4 ans, mort de scarlatine, que des cellules « pauvres en substance protoplasmique » ; il n'y avait pas de congestion, les cellules cyanophiles manquaient.

6° Pneumonie.

Les cinq hypophyses de pneumoniques étudiées par M. Torri offraient une hyperplasie des cellules chromophiles.

Dans deux cas de pneumonie, M. P. Thaon a noté la congestion et l'hyperfonctionnement de la glande pituitaire.

J'ai examiné l'hypophyse dans quatre cas de pneumonie.

Obs. 1. — Homme, 41 ans, éthylique.

Hypophyse : Congestion considérable, foyers hémorragiques très nombreux, chromophobes très abondants, cellules chromophiles rares.

Obs. 2. — Femme, 73 ans.

Hypophyse : congestion peu accentuée, sclérose légère, cellules éosinophiles très abondantes, quelques gros amas de chromophobes, peu de colloïde libre.

Obs. 3. — Homme, 80 ans.

Hypophyse : Congestion très marquée, cellules chromophiles nombreuses avec légère prédominance des cyanophiles, colloïde libre cyanophile.

Obs. 4. — Homme, 60 ans.

Hypophyse : Hyperactivité manifeste, cellules chromophiles volumineuses et très abondantes avec prédominance des éosinophiles ; colloïde éosinophile dans les acini et dans les capillaires.

7° Broncho-Pneumonie.

A la suite d'une broncho-pneumonie, ayant évolué en huit jours chez un enfant de dix-huit mois, M. P. Thaon vit l'hypophyse présenter l'aspect d'une hyper-sécrétion légère. J'ai observé le même fait chez un malade de 15 ans, mort de broncho-pneumonie grippale ; je dois ajouter qu'à côté de zones à cellules chromophiles volumineuses, on trouvait de gros amas de chromophobes.

8° Tétanos.

Dans les deux cas de tétanos de M. Torri, il y avait hyperplasie des cellules chromophiles de l'hypophyse.

M. P. Thaon a eu l'occasion d'étudier l'hypophyse de deux sujets morts de tétanos. Le premier malade avait succombé après trois jours d'incubation et deux de contractures : l'hypophyse était très congestionnée, les éosinophiles étaient abondants, mais, en quelques endroits, les cellules étaient légèrement altérées. Le deuxième malade n'était mort qu'au douzième jour ; la glande pituitaire était très congestionnée ; l'hyper-sécrétion était manifeste, mais des acini entiers étaient détruits par un processus de désintégration cellulaire.

9° Péritonite puerpérale.

M. P. Thaon a constaté, chez trois femmes mortes de péritonite puerpérale, de l'hypertrophie hypophysaire, de l'hyperplasie avec colloïde très abondante et des lésions cellulaires (protoplasma et noyaux) très accentuées.

10° Septicémie.

M. Torri a noté, dans 4 cas de septicémie, une hyperplasie des cellules chromophiles de l'hypophyse.

M. P. Thaon cite l'observation d'une femme de 29 ans qui mourut par endocardite infectieuse avec ramollissement cérébral : l'hypophyse semblait être en état d'hyperfonctionnement.

11° Tuberculose.

a) *Tuberculose pulmonaire.* — MM. Caselli, Lannois, dans leurs recherches statistiques, ont trouvé que l'hypophyse des tuberculeux présentait souvent un poids supérieur à la normale.

M. Torri, dans 7 cas de tuberculose, a constaté très souvent l'hyperplasie des cellules chromophiles de l'hypophyse avec colloïde peu abondante.

MM. Garnier et P. Thaon ont examiné l'hypophyse dans 23 cas de tuberculose pulmonaire. Ils ont posé les conclusions suivantes : « L'activité glandu-

laire nous paraît légèrement augmentée dans les cas à évolution rapide ; c'est là d'ailleurs une modification banale, commune à diverses infections. Plus souvent (tuberculose lente), le fonctionnement glandulaire est dévié de son mode habituel (prédominance des cellules et de la colloïde basophiles) et même diminué : la pâleur des éléments cellulaires, leurs lésions même (rares il est vrai), l'absence de produits de sécrétion entre les travées cellulaires et dans les vaisseaux attestent cet hypofonctionnement. Il s'agit probablement d'une phase ultime, stade final d'épuisement qu'explique la durée habituelle de la maladie. »

J'ai pu recueillir un grand nombre d'hypophyses de tuberculeux ; l'examen de ces glandes m'a fourni des résultats très variables, résultats qui me permettront peut-être, dans un autre travail, de décrire certaines phases encore mal connues de la sécrétion hypophysaire normale et pathologique. Je ne citerai ici que plusieurs exemples destinés à montrer ce que j'ai trouvé habituellement dans la tuberculose pulmonaire aiguë, subaiguë et chronique.

Obs. 1. — Homme, 51 ans ; tuberculose pulmonaire chronique bilatérale et cavitaires. Durée probable de la maladie : 4 ans.

Hypophyse : Sclérose très accentuée, peu d'éosinophiles, cyanophiles très nombreux ; colloïde libre peu abondante, à teinte cyanophile.

Obs. 2. — Homme, 41 ans ; tuberculose pulmonaire chronique cavitaires. Durée probable de la maladie : 3 ans et demi.

Hypophyse : Sclérose, éosinophiles peu nombreux ; cyanophiles très abondants, surtout à la périphérie ; la colloïde libre et la colloïde des vésicules ont une teinte cyanophile.

Obs. 3. — Femme, 35 ans ; tuberculose aiguë à forme pneumonique, néphrite, fausse couche de 4 mois huit jours avant la mort.

Hypophyse : Cyanophiles très nombreux, gros amas de chromophobes, lésions protoplasmiques légères ; colloïde peu abondante, à teinte cyanophile.

Obs. 4. — Femme, 26 ans ; tuberculose à forme broncho-pneumonique.

Hypophyse : Congestion légère, cellules éosinophiles très nombreuses, gros amas de chromophobes ; absence presque complète de cellules cyanophiles. La colloïde libre est abondante ; elle a, ainsi que la colloïde des vésicules, une teinte éosinophile. Petit kyste.

Obs. 5. — Homme, 20 ans ; tuberculose pulmonaire chronique datant de 2 ans.

Hypophyse : Congestion très accentuée ; à la périphérie, cyanophiles et amas de chromophobes ; au centre et près du hile, on ne voit que des éosinophiles. Six vésicules au niveau du hile : quatre contiennent de la colloïde cyanophile, et deux de la colloïde éosinophile.

Obs. 6. — Femme, 39 ans. — Tuberculose pulmonaire cavitaires avec foyers broncho-pneumoniques ; éthylysme ; sclérose rénale très accentuée

Hypophyse : Léger degré de sclérose, congestion peu marquée. A la périphérie, prédominance des cyanophiles et amas de chromophobes ; éosinophiles en larges placards dans le centre et au voisinage du hile ; la colloïde des vésicules du hile a une teinte cyanophile.

Obs. 7. — Homme, 39 ans ; tuberculose pulmonaire cavitaires, endocardite mitrale, ascite, foie cardiaque, sclérose rénale légère.

Hypophyse : Grands îlots de sclérose, congestion, foyers de nécrose multiples. Prédominance des cellules cyanophiles à la

périphérie; au voisinage du hile, nombreuses cellules éosinophiles. Pas de colloïde libre. Les vésicules du hile contiennent, les unes de la colloïde éosinophile, les autres de la colloïde cyanophile.

Obs. 8. — Homme, 51 ans; tuberculose pulmonaire cavitaire, peau pigmentée, asthénie très prononcée, diarrhée; pendant les trois dernières semaines, opothérapie surrénale; sclérose des deux surrénales avec hypoactivité très marquée.

Hypophyse : Trame conjonctive épaissie, congestion, cellules éosinophiles très abondantes, rares cyanophiles, pas de colloïde libre. Les vésicules du hile renferment de la colloïde éosinophile.

Obs. 9. — Homme, 43 ans; tuberculose pulmonaire cavitaire à marche rapide; opothérapie hypophysaire pendant les trois dernières semaines.

Hypophyse : Sclérose très accentuée, congestion très marquée, foyers de nécrose multiples, lésions protoplasmiques légères, prédominance des chromophobes, placards d'éosinophiles en avant du hile : rares cyanophiles. Les vésicules du hile contiennent de la colloïde éosinophile.

Je n'insisterai dans ce travail que sur les faits suivants : les cellules cyanophiles et la colloïde basophile prédominent lorsque la durée de la maladie est longue; la prédominance des cyanophiles semble s'établir en premier lieu à la périphérie de la glande, puis gagne peu à peu le centre et la région du hile; enfin, les hypophyses des tuberculeux chroniques traités à la période ultime par l'opothérapie surrénale (3 cas) et hypophysaire (5 cas) ne contiennent que de rares cyanophiles, la prédominance des éosinophiles étant très accentuée et la colloïde présentant une teinte éosinophile.

b) *Méningite tuberculeuse*. — M. P. Thaon a examiné l'hypophyse dans 4 cas de méningite tuberculeuse.

« Si l'on met à part, dit cet auteur, la sclérose habituelle à la tuberculose, le parenchyme glandulaire paraît indifférent au processus méningé voisin. Sa capsule constitue une barrière. Mais, si la lésion méningée lèse sa capsule (infiltration leucocytaire), la glande s'altère et réagit, plus particulièrement par les cellules cyanophiles. »

M. P. Thaon rapproche de ces cas celui d'une méningite non tuberculeuse avec encéphalite suppurée consécutive à une otite ; l'hypophyse était coiffée par une petite calotte de pus. Il y avait une infiltration leucocytaire de la capsule avec lésions dégénératives des cellules glandulaires les plus rapprochées, mais le reste de la glande présentait une activité normale et même un peu accrue.

c) *Mal de Pott*. — MM. Parhon et Golstein citent l'observation d'une femme de 76 ans, atteinte de mal de Pott lombaire : l'hypophyse avait des cellules cyanophiles presque aussi nombreuses que les éosinophiles, le contenu des vésicules du hile était cyanophile.

12° Syphilis.

M. P. Thaon a étudié l'hypophyse d'un homme de 34 ans, mort à la suite d'une syphilis cérébro-spinale grave. La charpente conjonctive ne paraissait pas épaissie ; la colloïde était abondante et surtout cyanophile ; les cellules chromophiles étaient très nom-

breuses ; on ne voyait pas de chromophobes ; enfin, le lobe postérieur était envahi par des cellules cyanophiles en travées contournées et ramifiées.

J'ai examiné la glande pituitaire d'une femme de 39 ans, atteinte de syphilis cérébro-spinale ; cette malade avait, en outre, une salpingo-ovarite double. Cette hypophyse présentait à sa périphérie des cellules cyanophiles et de volumineux amas de chromophobes ; par contre, il n'y avait au centre et en avant du hile que des cellules éosinophiles volumineuses, serrées les unes contre les autres. La colloïde libre était peu abondante et de teinte cyanophile ou éosinophile.

§ 3. — Intoxications.

M. P. Thaon, dans un cas d'étranglement herniaire et dans un cas d'occlusion intestinale, a constaté de l'hyperfonctionnement hypophysaire avec substance colloïde très abondante.

M. A. Schmiergeld, chez deux malades atteints d'alcoolisme chronique, a noté de l'hypofonctionnement hypophysaire (prolifération du tissu conjonctif, nombreux chromophobes, éléments éosinophiles petits et relativement peu abondants, etc.).

§ 4. — Néphrite. Athérome. Hypertension.

M. P. Thaon a observé, dans deux cas d'urémie, de l'hypersécrétion hypophysaire avec prolifération cellulaire ; chez un homme de 55 ans qui présentait de l'athéromasie généralisée avec hypertension artérielle, la

glande pituitaire était le siège d'une sclérose en îlots et contenait de nombreuses cellules acidophiles et sidérophiles.

MM. C. Parhon et Golstein ont étudié l'hypophyse d'une femme de 65 ans, atteinte d'artério-sclérose et de néphrite chronique. La majorité des cellules était formée par les éosinophiles ; il n'y avait pas de colloïde libre.

J'ai recueilli un assez grand nombre d'hypophyses appartenant à des urémiques, à des néphritiques, à des athéromateux ; je ne citerai que trois de ces cas, car je ne possède sur les autres que des renseignements cliniques nuls ou insuffisants.

Obs. 1. — Homme, 45 ans ; urémie, néphrite parenchymateuse à marche aiguë.

Hypophyse : Congestion, éléments éosinophiles très nombreux et de volume restreint ; cyanophiles peu abondants ; volumineux amas de chromophobes ; peu de colloïde libre.

Surrénales : hyperactivité très accusée.

Obs. 2. — Femme, 19 ans, hypertension artérielle, urémie, néphrite interstitielle.

Hypophyse : Congestion très accentuée ; hémorragies multiples ; cellules éosinophiles très nombreuses, petites, serrées les unes contre les autres ; pas de colloïde libre.

Surrénales : Congestion, hyperactivité très nette.

Obs. 3. — Homme, 65 ans ; athérome, hypertension artérielle, albuminurie, néphrite interstitielle, mort par œdème aigu du poulmon.

Hypophyse : Congestion, sclérose en îlots, prédominance des cyanophiles, pas de colloïde libre, teinte cyanophile de la colloïde des vésicules.

Surrénales : Sclérose, formations adénomateuses, hypofonction.

En résumé, les deux premiers malades avaient de l'hyperactivité hypophysaire avec tendance à l'épuisement et la glande pituitaire du troisième présentait de la déviation fonctionnelle. Ces trois sujets étaient porteurs de lésions des reins et des surrénales.

M. J. Parisot a publié l'observation d'une femme de 22 ans atteinte d'hypertension artérielle sans lésions rénales : l'aorte offrait des plaques athéromateuses, le cœur était hypertrophié (350 gr.), les surrénales et l'hypophyse étaient en hyperplasie.

Je signalerai enfin le fait rapporté par MM. Haushalter et Lucien : une enfant de 6 ans et demi avait de la polyurie simple, la seule lésion rencontrée fut un tubercule de l'hypophyse.

§ 5. — Maladies d'origine glandulaire interne.

1° Myxœdème. Goitre. Hypothyroïdie.

MM. Piseni et Viola signalent, chez une myxœdémateuse, la coexistence d'une thyroïde strumeuse avec une hypertrophie scléro-kystique du corps pituitaire.

M. Schönemann, comparant le corps thyroïde et l'hypophyse de 112 sujets morts de maladies diverses (surtout de goitreux), dit qu'on ne peut pas prouver

l'hypertrophie « palpable » de l'hypophyse, après dégénération de la glande thyroïde. Chez un crétin à gros goitre colloïde, l'hypophyse était normale; chez un sujet myxœdémateux mort à 25 ans, six ans après la thyroïdectomie totale, l'hypophyse pesait 1 gr. 59 et présentait de très nombreuses cellules éosinophiles, avec une substance colloïde très abondante (l'auteur estime qu'il n'y a pas là d'hypertrophie compensatrice réelle). M. Schönemann considère les modifications observées dans l'hypophyse comme des lésions dégénératives.

MM. Boyce et Beadles, M. Burckhardt notent la coexistence de l'atrophie thyroïdienne avec l'hypertrophie hypophysaire.

M. L. Comte, après avoir examiné 108 hypophyses, déclare qu'il y a des altérations hypophysaires dans tous les cas où l'on trouve la dégénérescence de la glande thyroïde; ces altérations correspondent à un processus d'hypertrophie et d'hyperplasie. Cet auteur a observé, chez un enfant myxœdémateux, une transformation grasseuse de la thyroïde avec hypertrophie de la pituitaire.

M. Ponfick a étudié deux cas de myxœdème avec lésions de l'hypophyse. Dans l'un, la thyroïde, réduite au quart de son volume, était le siège d'une dégénérescence fibro-pigmentaire: l'hypophyse était hypertrophiée. Dans le second, la thyroïde, petite, était envahie par une sclérose interstitielle intense: l'hypophyse laissait suinter à la coupe un liquide séro-sanguinolent; il existait à son intérieur des formations calcaires

et la partie active de la glande était notablement diminuée.

M. Vassale constate, chez un myxœdémateux de 33 ans, une thyroïdite chronique interstitielle avec atrophie et une hypertrophie hypophysaire.

M. Bayon trouve, dans l'hypophyse d'un crétin de 24 ans, de la sclérose légère, des cellules acidophiles nombreuses, une substance colloïde très abondante. M. Abrikossof aurait fait des constatations analogues chez un myxœdémateux.

Le myxœdémateux de 44 ans, signalé par M. A. Calderara, avait une glande thyroïde atrophiée et sclérosée et une hypophyse volumineuse, non sclérosée, riche en cellules chromophiles et surtout en cellules cyanophiles.

Enfin, MM. P. Sainton et F. Rathery ont publié l'observation d'une malade atteinte de myxœdème et qui présentait une atrophie de la thyroïde, des surrénales et des organes génitaux et une tumeur kystique de l'hypophyse probablement de nature épithéliomateuse; il y avait persistance du thymus.

Cette longue énumération permet de dire que l'hypophyse, dans les cas d'hypofonctionnement thyroïdien, présente fréquemment de l'hypertrophie macroscopique; l'examen histologique révèle soit de l'hyperactivité normale, soit de l'hyperactivité déviée, soit encore de la dégénérescence sclérokystique ou épithéliomateuse.

2° Maladie de Basedow. Hyperthyroïdie.

M. Benda a pu examiner l'hypophyse dans trois cas de maladie de Basedow. Dans les deux premiers, le corps pituitaire était petit et dur, très pauvre en cellules chromophiles; dans le troisième, la glande avait une apparence normale, mais les cellules glandulaires étaient très peu nombreuses.

Nous verrons plus loin que l'on peut trouver, dans l'acromégalie, de l'hypertrophie ou de l'atrophie thyroïdienne.

3° Insuffisance surrénale.

MM. Oppenheim et Loeper ont vu, dans deux cas de tuberculose surrénale, que l'hypophyse était très hypertrophiée.

Dans la maladie d'Addison, MM. Pansini et Benetati ont constaté simultanément la réviviscence du thymus, l'hypertrophie de la thyroïde et de la pituitaire.

M. P. Thaon, après examen de 4 cas, admet que l'hypophyse, au cours de la maladie d'Addison, offre un certain degré de prolifération cellulaire.

J'ai étudié l'hypophyse chez une femme atteinte d'insuffisance surrénale aiguë et chez un homme présentant un syndrome d'Addison classique.

Obs. 1. — Femme, 23 ans; ostéite tuberculeuse du pouce droit et du gros orteil droit; dans le décours d'une angine bénigne, crise d'insuffisance surrénale suraiguë à forme pseudo-péritonitique, qui amène la mort au bout de 36 heures.

Hypophyse : Hypertrophie macroscopique : 0 gr. 67 ; congestion ; prolifération cellulaire ; formations adénomateuses ; cellules éosinophiles très nombreuses ; colloïde éosinophile très abondante.

Surrénales : Tuberculose avec dégénérescence caséuse de la totalité des deux glandes.

Thyroïde : Hypertrophie macroscopique ; sclérose en larges bandes ; colloïde peu abondante ; en certains points, prolifération cellulaire et formations adénomateuses.

Salpingite suppurée double, sclérose ovarienne bilatérale.

Obs. 2. — Homme, 42 ans ; tuberculose pulmonaire avec ramollissement, mélanodermie, pigmentation discrète, asthénie très accentuée ; amélioration pendant quelques mois grâce à l'opothérapie surrénale ; mort rapide peu après la cessation du traitement.

Hypophyse : Congestion considérable, prolifération cellulaire, cellules éosinophiles petites, mais très nombreuses et serrées les unes contre les autres ; peu de colloïde libre.

Surrénales : Sclérose très marquée, les éléments cellulaires qui subsistent sont en hypoactivité.

Thyroïde : Sclérose étendue, mais colloïde relativement abondante.

Il faut placer, à côté de ces deux cas, l'observation citée précédemment (tuberculose pulmonaire, obs. 8) et que je résume en quelques mots : hyperactivité hypophysaire et sclérose des surrénales chez un tuberculeux pulmonaire ayant de l'asthénie, une peau très pigmentée, de la diarrhée.

Tous ces faits semblent prouver que l'insuffisance surrénale s'accompagne fréquemment d'hyperactivité hypophysaire.

4° Hyperépinéphrie.

Les rapports de l'hyperépinéphrie et de l'hypophyse ont été peu étudiés. Les deux urémiques dont j'ai parlé plus haut, avaient de l'hyperfonctionnement des surrénales et de la glande pituitaire. Nous allons voir que l'on rencontre très souvent l'hypertrophie surrénale chez les acromégaliques.

5° Acromégalie.

Les travaux sur l'anatomie pathologique de l'acromégalie sont très nombreux en même temps que très connus. Je ne ferai qu'un très court exposé de cette question.

On trouve généralement, à l'autopsie des acromégaliques, une hypophyse plus ou moins hypertrophiée. M. Woods Hutchinson, dans 48 cas d'acromégalie, a constaté 44 fois l'hypertrophie hypophysaire avec agrandissement notable des dimensions de la selle turcique. M. Modena, dans 70 cas d'acromégalie, a vu 65 fois l'hypertrophie de la glande pituitaire. La structure histologique de la « tumeur » hypophysaire a donné lieu à des descriptions très variées ; on a signalé des adéno-sarcomes, des adénomes, des sarcomes, des angiomes, des endothéliomes, des dégénérescences scléro-kystiques. Cette diversité des lésions a provoqué l'apparition de théories pathogéniques multiples : insuffisance hypophysaire, hyperhypophysie, dyshypophysie. Bien plus, on a pu nier le rôle de l'hypophyse

dans la production de l'acromégalie, car on a décrit des cas de tumeur pituitaire sans acromégalie et des cas d'acromégalie sans tumeur de l'hypophyse.

La complexité du problème est plus apparente que réelle. La plupart des auteurs connaissaient mal le processus sécrétoire de l'hypophyse; en outre, ils n'ont pas tenu compte de la longue durée de cette maladie. Une glande présente plus ou moins vite, après une phase d'hyperactivité, une phase de dysfonction ou d'hypofonction; cette notion s'applique à la glande pituitaire dans l'acromégalie. Des examens histologiques récents ont montré que l'hypophyse, hypertrophiée ou non, était en hyperactivité dans la période d'état de l'acromégalie. M. Lewis, dans un cas d'acromégalie avec mort précoce, produite par une embolie cérébrale, a trouvé une hypophyse qui, à l'œil nu, paraissait normale, mais qui, au microscope, présentait une hyperplasie des cellules éosinophiles, avec un nombre restreint de cyanophiles et de chromophobes et un stroma conjonctif peu développé. MM. Benda, Vassale, Gilbert Ballet et Laignel-Lavastine, Alquier et Schmiergeld, Presbéanu, etc., ont fait des constatations analogues. Cet hyperfonctionnement fait place peu à peu à un dysfonctionnement ou à un hypofonctionnement par épuisement et dégénérescence du tissu glandulaire; ne sait-on pas, d'ailleurs, que les déformations acromégaliques ne progressent pas jusqu'à la mort et qu'elles restent stationnaires lorsqu'elles ont atteint un degré déterminé, variable avec chaque individu? Quand l'hypofonctionnement ou le dysfonctionnement surviennent d'emblée,

sans phase préalable d'hyperfonctionnement, les déformations acromégaliques ne se produisent pas : elles pourront, par conséquent, manquer chez des sujets porteurs d'une tumeur pituitaire. Cette théorie trouve un appui considérable dans les faits publiés par MM. Hochenegg, Exner : ces auteurs ont vu les déformations acromégaliques rétrocéder après l'hypophysectomie subtotale. Il importe, en outre, de bien se rappeler que le syndrome décrit par M. P. Marie est un syndrome polyglandulaire et qu'on y trouve, à côté des troubles hypophysaires, de l'hypothyroïdie ou de l'hyperthyroïdie, de l'insuffisance génitale, de l'hyperépiphrie ou plus rarement de l'hypoépiphrie, la reviviscence du thymus, etc. Les déformations acromégaliques ne constituent qu'un des symptômes du syndrome classique.

6° Gigantisme.

L'hypophyse est constamment hypertrophiée chez les géants (géants infantiles et géants acromégaliques) (1) ; la tumeur offre, comme dans l'acromégalie, des aspects histologiques divers : adénomes, adéno-sarcomes, angiosarcomes, etc. Une discussion analogue à celle du paragraphe précédent nous mènerait à la conclusion suivante : l'hypophyse est en hyperactivité à l'époque où se fait la poussée ostéogénique. Les géants ont, comme les acromégaliques, des lésions polyglandulaires.

(1) On trouvera tous les détails de cette étude dans le livre de MM. LAUNOIS et ROY, *Études biologiques sur les géants*.

7° Infantilisme. Insuffisance génitale.

Nous venons de voir que les géants infantiles présentent constamment une hypertrophie macroscopique de la glande pituitaire.

M. Babinski a publié l'observation d'une jeune fille de 17 ans dont les organes génitaux présentaient un aspect infantile et qui avait un épithélioma hypophysaire.

M. Hueter a trouvé, à l'examen nécroscopique d'une naine, des lésions tuberculeuses de l'hypophyse.

MM. Vigouroux et Delmas ont cité l'observation d'un infantile de 42 ans qui fut considéré pendant toute sa vie comme un infantile hypothyroïdien ; ses testicules étaient très atrophies et très scléreux ; son corps thyroïde était petit, légèrement fibreux et possédait des vésicules normales ; son hypophyse n'offrait aucune lésion à l'examen microscopique, mais il y avait une tumeur fibreuse calcifiée de la tige pituitaire.

Le malade de M. Raymond avait, à 17 ans, des organes génitaux infantiles ; il était chétif, malingre : l'autopsie révéla la présence d'une tumeur de la base de l'encéphale (adénome kystique), avec ostéite raréfiante des os de la selle turcique et disparition totale de l'hypophyse.

M. Cursching a décrit deux cas d'infantilisme avec tumeur de l'hypophyse.

Le cas de M. Nazari est très démonstratif : un jeune homme dont le développement physique et intellectuel

s'était arrêté à l'âge de 7 ans, avait à 20 ans une taille de 1 m. 25 et l'apparence d'un enfant de 10 ans. Les constatations anatomiques *post mortem* furent les suivantes : tuberculose pulmonaire, méningite tuberculeuse, tumeur kystique de l'hypophyse, hypoplasie de la thyroïde et des testicules, persistance du thymus.

Tous ces infantiles étaient porteurs de lésions polyglandulaires.

Je puis rapprocher de l'infantilisme vrai, l'infantilisme dit réversif : il correspond à un syndrome polyglandulaire avec insuffisance génitale et se développe chez l'adulte. Le malade de MM. Claude et Gougerot avait, cliniquement, de la tuberculose pulmonaire et des signes d'insuffisance thyroïdienne, d'insuffisance testiculaire et d'insuffisance surrénale. A l'autopsie, on vit que les testicules étaient atrophiés, que le corps thyroïde était atrophié et scléreux, que l'hypophyse était scléreuse et riche en éléments cyanophiles et qu'enfin les surrénales étaient petites avec sclérose péricapsulaire extrêmement marquée.

Nous savons que l'insuffisance génitale est presque la règle dans l'acromégalie. D'autre part, MM Fröhlich, Uhthoff, Bartels, etc., ont signalé dans la « dégénérescence adiposo-génitale », la présence d'une tumeur de l'hypophyse avec obésité et insuffisance génitale.

8° Achondroplasie.

MM. Porak et Durante auraient constaté l'intégrité de la glande pituitaire dans 2 cas d'achondroplasie.

Par contre, MM. Parhon, Schunda, et Zalplachta ont trouvé, dans un cas d'achondroplasie fruste, une hypophyse petite et un corps thyroïde ne pesant que 15 grammes.

§ 6. — Maladies dystrophiques.

1° Obésité.

M. Mohr a noté une adiposité considérable dans un cas de tumeur de l'hypophyse ; MM. Hippel, Glasser, Wandsworth ont fait la même constatation (sarcome de l'hypophyse).

MM. Boyce et Beadles, chez une femme dont le tissu adipeux sous-cutané était très développé, ont trouvé une glande pituitaire volumineuse.

Le malade de M. Stewart avait une obésité accentuée ; il était porteur d'un endothéliome pituitaire.

M. Fuchs a vu une notable accumulation de tissu adipeux coïncider avec la présence d'une tumeur de l'hypophyse. M. Zak a observé un malade qui avait un sarcome pituitaire et dont le tissu adipeux sous-cutané était très épais. MM. Gewinner, Stolper, Pechkranz ont rencontré des faits analogues.

M. Uhthoff a publié l'observation d'un enfant de 14 ans qui avait une grosse tumeur pituitaire, de l'atrophie génitale et de l'adipose généralisée.

MM. Bregman et Steinhaus, M. Bartels ont signalé de nouveaux cas d'obésité avec tumeur de l'hypophyse.

M. Madelung a rapporté l'histoire d'une fillette de 9 ans, chez laquelle une balle pénétra dans l'orbite et s'arrêta au niveau de la selle turcique : le poids de l'enfant ne tarda pas, après cet accident, à augmenter considérablement.

J'ajoute que les malades opérés par M. Von Eiselsberg, pour tumeur de l'hypophyse, avaient une adipose très accentuée et des troubles génitaux.

MM. Berger, Bregman et Steinhaus ont constaté, chez des malades atteints d'adipose excessive, la présence de tumeurs développées dans le voisinage de l'hypophyse, cette dernière glande étant respectée. M. Erdheim s'appuyait sur ces observations pour nier l'influence du corps pituitaire dans la production des obésités citées plus haut ; la diminution de l'adipose après l'hypophysectomie, signalée par M. Von Eiselsberg, etc., nous oblige à croire que l'hypophyse a un rôle important dans le développement de la surcharge graisseuse ou, plus exactement, de certaines surcharges graisseuses.

2° Maladie de Dercum.

M. Burr a pu faire l'examen nécroscopique d'une femme atteinte de maladie de Dercum : le corps thyroïde était atrophié, l'hypophyse était hypertrophiée et en dégénérescence gliomateuse, les ovaires étaient petits et atrophiés.

Un homme observé par MM. Dercum et Mc Carthy avait une maladie de Dercum très caractéristique.

L'autopsie révéla la présence d'un adéno-carcinome de l'hypophyse : le corps thyroïde était normal, les testicules étaient en hypoplasie, la surrénale droite présentait de l'hypertrophie, la surrénale gauche ne fut pas trouvée.

MM. Guillaïn et Alquier ont publié l'étude anatomo-pathologique d'un cas de maladie de Dercum. Le corps thyroïde était hypertrophié, scléreux et renfermait plus de substance colloïde qu'à l'état normal; l'hypophyse était, elle aussi, scléreuse et hypertrophiée et contenait des alvéoles irréguliers, remplis de grosses cellules basophiles et accumulés sans ordre, comme les éléments d'un carcinome alvéolaire, dans de véritables alvéoles conjonctifs.

3° Sclérodermie.

MM. M. Lafond et J. Roux ont examiné un homme de 73 ans qui avait de la sclérodermie des membres et du tronc et un pouls lent permanent; ce malade eut un phlegmon de la jambe et mourut de septicémie. L'hypophyse offrait des lésions destructives.

MM. Alquier et Touchard ont étudié les lésions des glandes vasculaires sanguines dans 2 cas de sclérodermie généralisée : dans le premier, la sclérose, très prononcée au niveau de la thyroïde, des surrénales et des testicules, était un peu moindre dans l'hypophyse; dans le deuxième, ces glandes présentaient une sclérose légère sans aucune altération cellulaire.

4° Myasthénie.

M. Fontanel a dit qu'il avait rencontré, chez une myasthénique, un corps pituitaire grès et ramolli.

M. F. Tilney a observé un cas typique dans lequel la myasthénie bulbo-spinale avait débuté au commencement de la grossesse pour amener la mort quatre semaines après la délivrance : il y avait un adénome de l'hypophyse.

M. Mariñesco a décrit, chez une de ses myasthéniques, une hypertrophie assez accusée de la glande pituitaire ; l'hypophyse offrait plutôt l'image microscopique de l'hyperfonction.

On a signalé, en outre, dans la myasthénie, des lésions de la thyroïde, des surrénales, ainsi que la révivescence du thymus et même des tumeurs de cette glande.

5° Maladie de Parkinson.

MM. C. Parhon et M. Golstein ont publié l'observation d'une femme de 70 ans qui présentait le syndrome de Parkinson et dont l'hypophyse était constituée par des éosinophiles et des cyanophiles en nombre presque égal, avec des chromophobes rares et des vaisseaux capillaires dilatés.

6° Diabète.

M. P. Thaon a noté, chez deux tuberculeux atteints

de diabète, un certain degré d'hyperplasie hypophysaire.

7° Rhumatisme chronique.

M. P. Thaon a trouvé, chez un vieillard atteint de polyarthrite déformante chronique, une sclérose intense diffuse de la pituitaire.

MM. Parhon et Papinian ont vu, dans un cas semblable, une hypophyse riche en cyanophiles et en chromophobes. La glande pituitaire de la malade de MM. Parhon et Golstein contenait de nombreuses cellules éosinophiles, mais la substance colloïde des vésicules du hile était cyanophile.

8° Athrepsie.

M. Lucien a signalé, dans l'athrepsie, la dégénérescence de l'hypophyse ainsi que celle de la surrénale, de la thyroïde et du thymus.

9° Cancer.

M. P. Thaon a examiné 5 sujets morts de cancer : il n'y avait, au niveau de l'hypophyse, ni sclérose, ni congestion et l'activité sécrétoire semblait renforcée. MM. Parhon et Golstein ont fait des constatations très diverses dans plusieurs cas de tumeur médullaire et de tumeur cérébrale.

M. J. Clunet, chez une malade de 54 ans, atteinte d'un cancer thyroïdien basedowifié, a trouvé une

glande pituitaire en hyperplasie et en hyperactivité, ainsi que des lésions analogues des surrénales et des parathyroïdes.

10° Migraine.

M. Deyl a fait remarquer que l'hypophyse des individus ayant souffert de migraine était hypertrophiée.

§ 7. — Maladies nerveuses.

D'après M. Narboute, le poids de la glande pituitaire est très diminué dans la paralysie générale. M. P. Thaon a étudié l'hypophyse dans 3 cas de paralysie générale progressive et a trouvé une hyperactivité sécrétoire très nette; M. A. Schmiergeld a trouvé des résultats presque analogues.

MM. Claude et Schmiergeld, chez 15 épileptiques, ont rencontré 2 fois l'hyperfonctionnement hypophysaire, 7 fois l'hypofonctionnement et 6 fois l'aspect normal.

Des troubles mentaux divers peuvent être dus à la présence d'une tumeur pituitaire. M. Schuster a réuni 775 cas de tumeur cérébrale avec troubles psychiques; l'hypophyse vient en troisième ligne, dans cette statistique, avec 61 cas, après le lobe frontal (147 cas), et le cervelet (82 cas). MM. Boyce et Beadles signalent que, sur 3.000 autopsies d'aliénés, on a trouvé 20 tumeurs cérébrales, dont 6 hypophysaires. On connaît la fréquence des troubles psychiques dans l'acromégalie, le gigantisme.

Les malades de MM. Soca, Mensinga, C. Parhon et M. Golstein avaient de la somnolence très accusée, des accès de sommeil prolongé : ils étaient porteurs d'une tumeur pituitaire.

D'après M. Garbini, l'hypophyse est normale dans l'idiotie, l'imbécillité grave, la démence paralytique.

*
..

Aux lésions de l'hypophyse que je viens d'étudier s'ajoutent, dans les diverses maladies, des altérations plus ou moins évidentes des autres glandes à sécrétion interne : thyroïde, surrénales, glandes génitales, thymus, foie, pancréas, reins, etc. Les infections, les intoxications frappent l'ensemble de l'appareil glandulaire, mais les éléments de ce système sont inégalement atteints. Nous savons, d'autre part, que les maladies d'origine glandulaire interne (myxœdème, maladie de Basedow, insuffisance surrénale, hyperépinéphrie, acromégalie, etc.) ainsi que les maladies dystrophiques présentent constamment ou presque constamment des troubles de fonctionnement polyglandulaires. Cette notion a une importance extrême ; je n'ai mis en lumière dans ce chapitre que les altérations pituitaires, laissant plus ou moins dans l'ombre les modifications des autres glandes, car je me réserve de revenir, dans un autre travail, sur ce sujet ainsi que sur les caractères histologiques de l'hyperhypophysie, de la dyshypophysie et de l'hypohypophysie. Aujourd'hui, je désire

uniquement faire remarquer que les lésions pituitaires n'existent presque jamais à l'état isolé et que des troubles sécrétoires de la thyroïde, des surrénales, des glandes génitales, etc., leur sont généralement associés.

CHAPITRE IV

INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE, HYPERACTIVITÉ HYPOPHYSAIRE, DYSHYPOPHYSIE

En me basant sur les matériaux fournis par l'expérimentation, l'anatomie pathologique et l'opothérapie, je vais essayer d'exposer schématiquement le fonctionnement normal de l'hypophyse, ainsi que l'hyperfonctionnement, l'hypofonctionnement et le dysfonctionnement. Cette description ne devra pas être considérée comme une description définitive et complète; elle représentera « le bilan » de nos connaissances actuelles. De nouvelles recherches nous obligeront, sans doute, à modifier ce tableau, mais les traits essentiels persisteront. Je serai aussi bref que possible, afin d'éviter les obscurités.

L'hypophyse exerce une action spéciale sur l'appareil cardio-vasculaire, sur le rein, sur les muscles, sur la nutrition, sur le système nerveux, sur le développement; en outre, elle possède probablement un rôle antitoxique et a sur les autres glandes (thyroïde, glandes génitales, etc.), une influence modératrice ou stimulatrice; enfin, lorsqu'elle est très hypertrophiée

et qu'elle constitue une véritable tumeur, elle provoque l'apparition de signes de compression intracrânienne.

Les troubles pituitaires sont congénitaux ou acquis; les troubles congénitaux sont dus à des malformations qui peuvent être héréditaires; les troubles acquis sont imputables aux altérations produites par les infections, les intoxications, etc., et aussi, dans certains cas, au vice de fonctionnement des autres glandes (thyroïde, surrénales, glandes génitales, etc.).

Je passerai en revue les différentes fonctions de l'hypophyse et les montrerai sous leur aspect normal et sous leur aspect pathologique.

§ 1. — Action cardio-vasculaire.

L'expérimentation et l'opothérapie ont établi d'une façon extrêmement nette que l'hypophyse a un pouvoir hypertenseur considérable et que la substance émise par elle augmente l'amplitude des battements cardiaques et diminue leur nombre. Cette action semble être plus périphérique que centrale; elle paraît s'exercer beaucoup plus sur la paroi vasculaire et sur la paroi cardiaque que sur les centres cardio-vasculaires. La surrénale a un rôle analogue, mais, si ses effets expérimentaux sont plus accentués que ceux du corps pituitaire, ils leur sont, par contre, très inférieurs en durée. Il est logique de supposer que la régularité du rythme cardiaque dépend pour une large part de la régularité sécrétoire de l'hypophyse. Tout trouble de

la fonction cardio-vasculaire de la glande pituitaire sera susceptible d'amener des modifications dans le régime circulatoire. A l'insuffisance hypophysaire correspondront de l'accélération du pouls, de la diminution de l'amplitude des battements cardiaques, de l'hypotension artérielle; dans le cas d'hyperhypophysie, nous aurons, au contraire, de l'hypertension et du ralentissement des pulsations avec accroissement de leur force.

La notion de l'insuffisance hypophysaire cardio-vasculaire, sur laquelle mon maître M. L. Rénon et moi avons appelé les premiers l'attention, repose sur des bases déjà solides. L'opothérapie pituitaire a combattu victorieusement la tachycardie et l'hypotension artérielle dans les toxi-infections, dans les dystrophies, etc., en un mot, dans toutes les maladies chez lesquelles l'examen histologique nous a révélé des altérations hypophysaires. En outre, des constatations anatomiques récentes ont montré que l'on avait abusé de la myocardite infectieuse dans les grandes pyrexies; MM. Pierre Teissier et L. Tanon n'ont trouvé aucune lésion du myocarde dans la variole hémorragique s'accompagnant de tachycardie progressive avec rythme fœtal des bruits du cœur, chute de la pression artérielle et dyspnée excessive. Le typhique mort au dix-septième jour d'une dothiéntérie à forme ataxo-adynamique, avec les symptômes du collapsus cardiaque et dont l'hypophyse était en hypofonction, avait un myocarde absolument normal. Ces arguments nous donnent le droit de supposer que tout malade qui a de

la tachycardie et de l'hypotension sans altération cardiaque apparente, a peut-être de l'insuffisance hypophysaire. L'hypohypophysie sera réelle lorsque les signes cliniques coïncideront avec un aspect histologique d'hypoactivité; elle sera relative, au contraire, lorsque la tachycardie et l'hypotension coexisteront avec un fonctionnement anatomique normal ou presque normal; la mise en circulation d'une très grande quantité de principes hypotenseurs (toxine diphtérique, toxines d'origine endogène, etc.) nécessite, pour le maintien de l'équilibre, la production de produits hypertenseurs plus abondants que dans les conditions habituelles et les glandes hypertensives, et spécialement l'hypophyse, n'ont pas toujours le pouvoir de faire un effort hypersécrétoire suffisant. Dans l'insuffisance hypophysaire réelle (tachycardie et hypotension avec hypoactivité pituitaire établie par l'examen microscopique), l'opothérapie hypophysaire aura un rôle de suppléance; dans l'insuffisance relative (tachycardie et hypotension sans altérations glandulaires), elle apportera le renfort nécessaire. Cette distinction, valable pour toutes les glandes, est tout à fait indispensable, car elle permet de comprendre que, dans les toxi-infections surtout, l'extrait pituitaire peut être très efficace, alors que l'hypophyse du malade traité n'est pas, histologiquement du moins, en hypofonctionnement. En résumé, lorsqu'un sujet présentera de la tachycardie et de l'hypotension, sans avoir aucune affection cardiaque, on aura le droit de songer à une insuffisance hypophysaire; l'opothérapie pituitaire, servant de criterium,

confirmera ce diagnostic ou lui enlèvera toute valeur clinique.

A l'insuffisance hypophysaire cardio-vasculaire doit s'opposer logiquement l'hyperhypophysie cardio-vasculaire : hypertension, ralentissement du pouls, augmentation de l'amplitude des battements cardiaques. Ce syndrome a été reproduit par l'expérimentation et l'opothérapie, mais la clinique ne nous a encore fourni que des documents incomplets. Nous avons vu, dans le chapitre précédent, que la glande pituitaire présentait des modifications variables dans les cas d'hypertension : hyperfonctionnement chez les sujets jeunes, morts d'urémie dans le cours d'une néphrite aiguë ou subaiguë, d'une néphrite interstitielle de date récente ; hypofonctionnement ou dysfonctionnement chez les athéromateux. Les altérations hypophysaires ont toujours coexisté avec des lésions surrénales et généralement avec de l'hyperépinéphrie ainsi qu'avec des lésions rénales. La malade de M. J. Parisot avait des reins normaux, mais elle présentait simultanément de l'hyperplasie pituitaire et de l'hyperplasie surrénale. Les acromégaliques ont souvent de l'hypertension, mais il faut se rappeler qu'ils ont presque toujours des troubles surrénaux et spécialement de l'hyperépinéphrie. En outre, nous avons démontré que l'hyperhypophysie expérimentale amenait généralement de l'hyperactivité surrénale. Il me paraît impossible, à l'heure actuelle, de définir le rôle exact de la glande pituitaire dans l'hypertension ; je puis seulement affirmer (Voir Deuxième partie, Recherches expérimentales)

que, s'il y a un athérome surrénal, il n'y a pas d'athérome hypophysaire. L'hypertension d'origine hypophysaire est possible, probable même, mais elle n'est pas encore certaine.

L'extrait hypophysaire provoque de la vaso-constriction au niveau de tous les organes, de tous les tissus ; aussi fait-il disparaître les sensations pénibles de chaleur, les bouffées de chaleur et supprime-t-il les sudations abondantes qui leur sont habituellement consécutives. Les troubles congestifs, les sensations pénibles de chaleur, les sueurs profuses pourront, à titre de symptômes secondaires, rentrer dans le cadre de l'insuffisance hypophysaire, car leur production sera, dans l'hypohypophysie, sinon obligatoire, du moins plus facile et plus fréquente.

§ 2. — Action rénale.

Les physiologistes ont fait voir que la substance hypophysaire déterminait au niveau du rein une vaso-dilatation très accentuée (voir planche I) et qu'elle avait un pouvoir diurétique très considérable. L'hypophyse aurait donc une fonction régulatrice rénale, fonction dont le trouble se traduirait par des modifications de la quantité des urines : oligurie dans l'insuffisance pituitaire, polyurie dans l'hyperpituitarisme.

Les infections aiguës dans lesquelles l'insuffisance hypophysaire cardio-vasculaire est très fréquente, comptent la diminution du volume quotidien des urines parmi leurs symptômes habituels ; cette oligurie se

transforme sous l'influence de la médication hypophysaire en une polyurie plus ou moins prononcée. L'oligurie fait donc partie du tableau de l'insuffisance hypophysaire ; quand on rencontrera ce symptôme, il faudra songer à l'hypohypophysie.

La polyurie pituitaire, mise en évidence par l'expérimentation et l'opothérapie, a quelques faits cliniques à son actif. MM. Haushalter et Lucien ont rapporté l'histoire d'une enfant de six ans atteinte de polyurie simple et dont la seule lésion était un tubercule de l'hypophyse. M. Rosenhaupt aurait vu un cas de diabète insipide coïncider avec une tumeur de l'hypophyse. MM. L. Rénon, Monier-Vinard et moi avons publié l'observation d'un homme chez lequel l'hyperhypophysie avec déviation de l'activité sécrétoire était indiscutable et qui avait une hypertension légère, une polyurie considérable et tous les signes d'un diabète insipide sans aucun symptôme de néphrite (cette observation sera citée dans le chapitre suivant). On sait, enfin, que les acromégaliques ont fréquemment de la polyurie. J'ai la conviction que si l'on étudiait avec soin les cas de polyurie dite essentielle, on pourrait, dans beaucoup d'entre eux, incriminer l'hyperfonctionnement pituitaire.

§ 3. — Action sur les muscles.

On connaît peu l'influence que l'hypophyse possède normalement sur la fibre musculaire ; on sait que l'extrait de cette glande dilate la pupille de l'œil de gre-

nouille énucléé et que l'insuffisance hypophysaire expérimentale (par hypophysectomie et par sérum hypophysotoxique) a, comme symptôme principal, un affaiblissement musculaire considérable et progressif, surtout marqué au train postérieur. D'autre part, j'ai montré dans le chapitre II de la Troisième partie, que la médication pituitaire avait agi efficacement contre l'asthénie musculaire des convalescents et qu'elle avait donné des résultats très remarquables dans deux cas de myasthénie bulbo-spinale et dans un cas de myopathie atrophique progressive. Il semble que le produit sécrété par l'hypophyse intervient pour maintenir la tonicité musculaire et pour assurer la bonne nutrition du muscle. On se rappellera qu'une asthénie musculaire plus ou moins accentuée se montre chez les convalescents de fièvre typhoïde, de diphtérie, etc., chez les tuberculeux pulmonaires, etc., en un mot, dans les infections où les altérations pituitaires sont d'une fréquence extrême. On se rappellera, en outre, que la myasthénie bulbo-spinale survient souvent après une infection ou une intoxication et qu'on a trouvé à diverses reprises, dans cette maladie, des lésions hypophysaires.

Si l'hypoactivité pituitaire est capable d'amener l'apparition d'asthénie musculaire, ce qui me paraît certain ou presque certain, quel est le trouble qui correspond à l'hyperhypophysie ou à la dyshypophysie ? J'avoue que, me basant sur les examens microscopiques et sur les résultats opothérapiques dans la maladie de Parkinson, ainsi que sur certains signes cli-

niques (hypotension, tachycardie, bouffées de chaleur, sudations, insomnie, rigidité musculaire), j'ai la tentation de considérer comme une des causes déterminantes de cette affection, non l'hypohypophysie pure, mais la dyshypophysie. C'est une simple hypothèse ; quelle que soit la pathogénie des troubles musculaires des parkinsonniens, il n'en reste pas moins vrai que ces malades ont de l'insuffisance hypophysaire cardiovasculaire.

§ 4. — Action sur la nutrition.

Quel est le rôle joué par l'hypophyse dans la nutrition ? Il est très difficile de le définir. L'expérimentation et l'opothérapie ont fourni, comme nous l'avons vu, des documents très contradictoires. Outre des modifications dans l'excrétion urinaire, on a décrit la glycosurie hypophysaire, l'obésité hypophysaire, la sclérodermie d'origine hypophysaire, etc.

Certains auteurs admettent que le traitement hypophysaire ne modifie en rien la composition des urines ; d'autres prétendent qu'il y a augmentation de l'excrétion de l'azote et rétention du phosphore et du calcium ; d'autres enfin soutiennent que l'azote et le phosphore sont éliminés en plus grande quantité que normalement. On sait que l'analyse des urines des acromégaliques et des géants donne des résultats extrêmement variables ; une acromégalique et une jeune fille atteinte de gigantisme dont nous avons publié les observations, avaient des urines normales ; par contre, un homme

atteint de dyshypophysie (obésité, polyurie, etc.), présentait une diminution de l'urée, des phosphates et même des chlorures sans trace de néphrite. Tous les syndromes hypophysaires sont, en réalité, des syndromes polyglandulaires et l'élimination urinaire dépend non seulement de la glande pituitaire, mais encore de la thyroïde, etc. En réalité, cette question a besoin d'une nouvelle mise au point.

Depuis que M. Loeb a, en 1884, noté la coïncidence de la glycosurie avec les tumeurs de l'hypophyse, en s'appuyant sur des faits personnels et sur les observations de MM. Rosenthal, Bernhardt, la glycosurie hypophysaire a provoqué de vives discussions; aujourd'hui, encore, le problème conserve toute sa complexité. Le diabète sucré se rencontre fréquemment chez les sujets porteurs d'une tumeur pituitaire et fréquemment aussi chez les acromégaliques et les géants. Le sucre apparaît dans les urines d'une façon précoce ou tardive, se montre pendant un laps de temps déterminé, puis disparaît définitivement ou réparaît de nouveau plus ou moins longtemps après.

On a émis plusieurs hypothèses pour expliquer cette glycosurie. Pour M. Loeb, il faut mettre en cause la compression exercée par la tumeur pituitaire sur les parties voisines de l'encéphale. M. Caselli, en une expérience restée unique, a réussi à détruire, chez un chien, le lobe postérieur de l'hypophyse, sans léser le lobe antérieur; il vit apparaître une glycosurie qu'il expliqua par l'action du traumatisme sur le tuber cinereum. Les expériences et les autopsies ont fait voir que

l'excitation de diverses parties du cerveau peut occasionner l'apparition du diabète. Les variations de l'intensité du diabète trouveraient leur explication dans des changements de volume de la tumeur pituitaire analogues à ceux que M. Erdheim a signalés pour expliquer les troubles oculaires. Remarquons que ces altérations nerveuses ont besoin d'un intermédiaire pour produire la glycosurie.

MM. Dallemagne, Pineless, etc., incriminèrent les lésions pancréatiques que l'on trouve souvent chez les acromégaliques. MM. Gilbert et Lereboullet croient à l'existence d'un diabète par hyperfonctionnement hépatique. Or, pancréas et foie ont, dans beaucoup de cas, un aspect normal ; d'ailleurs, leurs troubles sécrétoires seraient-ils primitifs ou, au contraire, seraient-ils secondaires à un vice de fonctionnement de la pituitaire ou à l'excitation d'un point du cerveau par la tumeur hypophysaire ? La même réflexion s'applique à la surrénale ; les acromégaliques et les géants ont fréquemment de l'hyperépiphrie et l'on sait que l'on a décrit, expérimentalement du moins, une glycosurie surrénale.

Pour plusieurs auteurs, il faut attribuer le diabète sucré aux altérations pituitaires elles-mêmes ; les uns accusent l'hypofonctionnement, d'autres l'hyperfonctionnement. M. Caselli fit subir à des chiens l'ablation totale de l'hypophyse et provoqua de la glycosurie ; ces expériences sont donc en faveur de l'hypoactivité, mais il ne faut pas oublier que l'hypophysectomie s'accompagne presque constamment de traumatisme cérébral.

M. Borchardt a provoqué de la glycosurie chez des lapins en leur faisant des injections sous-cutanées d'extrait hypophysaire : c'est là un sérieux appui pour la théorie de l'hyperactivité. M. Borchardt a préparé un extrait avec des hypophyses de cheval et parfois même des hypophyses d'homme ; il l'a injecté sous la peau de plusieurs lapins et a constaté que la glycosurie apparaissait très régulièrement trois heures environ après la fin de l'injection et ne durait jamais plus de 24 heures. Chose curieuse, cette glycosurie, facile à obtenir chez le lapin, ne se réalisait qu'exceptionnellement chez le chien. Les travaux de M. Borchardt sont très intéressants, mais ils n'ont qu'une valeur relative ; il faudrait les confirmer par des expériences analogues, chercher à savoir pourquoi le lapin a été, en cette circonstance, plus sensible que le chien et enfin déterminer le mécanisme de cette glycosurie. L'injection d'extrait pituitaire a pu modifier la sécrétion pancréatique et même la sécrétion hépatique ; j'ai montré que les animaux soumis à des injections répétées d'extrait hypophysaire présentaient des lésions hépatiques.

La discussion reste ouverte. Je suis persuadé que la seule théorie plausible actuellement est une théorie éclectique. Les lésions cérébrales, l'hyperfonctionnement pituitaire ne produisent pas directement un diabète sucré ; ils ont besoin d'un intermédiaire, et cet intermédiaire sur lequel ils agissent, est représenté par un ou plusieurs des organes qui interviennent dans le métabolisme des hydrates de carbone. Une lésion céré-

brale bouleversera la nutrition générale et sera susceptible d'altérer le fonctionnement du foie, du pancréas, etc., mais on comprend aisément que la mise en circulation d'une quantité exagérée de produit pituitaire pourra, elle aussi, troubler l'économie et modifier de même manière la sécrétion hépatique, pancréatique, etc... La pathogénie réelle du diabète restera la même, la cause occasionnelle seule changera. Il me paraît logique d'admettre que si, dans certains cas, la glycosurie est attribuable à la présence d'une tumeur dans la région hypophysaire, il y en a d'autres où elle est due à une modification de l'activité pituitaire et spécialement à de l'hyperhypophysie.

La question de l'obésité hypophysaire soulève des difficultés identiques. M. Fröhlich parla le premier de la valeur séméiologique de l'adiposité au cours des tumeurs de la région hypophysaire. Après lui, MM. Erdheim, Boyce et Beadles, Von Hippel, Fuchs, Uhthoff, etc... (voir le chapitre précédent) publièrent de nouveaux cas de tumeur pituitaire avec adipose considérable et généralisée. On fit remarquer que ces obèses avaient de l'insuffisance génitale et des troubles oculaires par compression des nerfs optiques et que, dans cette dégénérescence adiposo-génitale, la graisse était généralement abondante et de « mauvaise qualité », donnant l'impression d'un état œdémateux ou myxœdémateux.

M. Fröhlich émit l'idée que cette adipose était le résultat de perturbations apportées à la sécrétion interne de l'hypophyse; mais M. Erdheim, s'appuyant

sur les observations de MM. Bregman et Steinhaus, Selke, Bartels, etc... (adipose avec tumeur juxta-hypophysaire), soutint que la surcharge graisseuse dépendait de la destruction ou de l'excitation d'une portion de la base du cerveau et spécialement de la région infundibulaire. Des travaux plus récents plaident en faveur de la théorie de M. Fröhlich ; ils sont contradictoires et ne permettent pas de dire, à première vue, s'il faut incriminer l'hypopituitarisme ou l'hyperpituitarisme. M. Von Eiselsberg a vu, dans le syndrome adiposo-génital, l'obésité diminuer après l'hypophysectomie subtotale ; mais MM. Axenfeld, Elschnig, Fleischer, etc., auraient noté, dans cette même affection, une atténuation très marquée de l'adipose sous l'influence de l'extrait hypophysaire. La plupart des expérimentateurs ont observé, chez les animaux, un amaigrissement notable dans le cours des médications pituitaires intenses, mais l'insuffisance hypophysaire par hypophysectomie ou par sérum hypophysotoxique a provoqué une diminution de poids considérable et rapide. Je rappelle, d'autre part, que le poids des lapins soumis par nous à des injections intra-péritonéales d'extrait pituitaire, a présenté, en premier lieu, une baisse très marquée, puis, après une période stationnaire, a regagné plus ou moins vite le chiffre initial et l'a souvent même dépassé. Quatre lapins, traités pendant quatorze mois, augmentèrent de 500 à 1.000 grammes et présentèrent une surcharge graisseuse ; ils avaient des troubles très nets des fonctions pituitaire, thyroïdienne, surrénale, hépatique, rénale. L'adipose

de ces animaux pouvait être attribuée non seulement à l'influence pituitaire, mais encore à celle de la thyroïde, de la surrénale, etc., glandes qui étaient profondément troublées dans leur fonctionnement. La même constatation se fait en clinique. Les acromégaliques et les géants obèses, les malades atteints de dégénérescence adiposo-génitale, ont, outre des lésions pituitaires, des altérations thyroïdiennes, génitales, etc.; leur adipose a une pathogénie multiple et dépend autant et parfois plus de l'insuffisance thyroïdienne et génitale que des modifications hypophysaires. J'ajoute que les acromégaliques, les géants, etc., ont deux phases morbides : une première dans laquelle l'hypophyse est en hyperactivité et une deuxième dans laquelle elle offre de l'hypoaactivité ou de la dysactivité (nous avons observé ce phénomène chez nos lapins). Pour simplifier cette question, on peut proposer l'explication suivante : à l'état normal, la nutrition se maintient en équilibre grâce à l'action combinée des différentes glandes ; quand la sécrétion d'un des éléments du système (l'hypophyse par exemple) s'accroît ou diminue, elle trouble le métabolisme et par sa propre action et aussi parce qu'elle altère le fonctionnement des autres glandes (nous avons longuement parlé de cette synergie interglandulaire) : les modifications organiques qui surviennent en cette circonstance ont, comme cause principale, soit la glande primitivement altérée, soit les glandes dont les lésions sont secondaires ; la glande primitivement altérée agit ou directement ou indirectement par les lésions qu'elle provoque au niveau des autres glandes. Ceci nous permet de com-

prendre qu'il peut y avoir une obésité par hypohypophysie ou dyshypophysie et une obésité par hyperhypophysie. Le stimulus pituitaire est nécessaire à l'organisme ; s'il diminue ou « si sa qualité devient moins bonne », la nutrition s'altère, l'amaigrissement survient ou l'adipose se développe. Si, au contraire, ce stimulus s'accroît, les échanges organiques s'exagèrent, conduisent à l'amaigrissement ; mais, comme l'hyperhypophysie a fait naître des troubles thyroïdiens, génitaux, etc., troubles qui ont une influence inverse, une véritable lutte s'établit entre ces deux facteurs d'action contraire et l'un ou l'autre l'emporte. Cette démonstration a une apparence paradoxale ; des faits cliniques lui apportent un appui très réel. L'obésité d'origine pituitaire directe (hypohypophysie ou dyshypophysie) se voit dans les cas où l'opothérapie hypophysaire fait diminuer l'adipose (observations de MM. Léopold Lévi et H. de Rothschild, de M. de Cyon, de MM. Axenfeld, Elschnig, Fleischer, etc.). L'obésité d'origine pituitaire indirecte (hyperhypophysie) se rencontre chez les , malades atteints de dégénérescence adiposo-génitale dont M. Von Eiselsberg a publié l'histoire et qui ont présenté, après l'hypophysectomie subtotale, une diminution considérable du pannicule adipeux ainsi qu'une amélioration des fonctions génitales. Je me hâte de faire remarquer que la pathogénie des obésités où l'hypophyse joue un rôle n'offre pas toujours cette simplicité. Une intoxication est susceptible de léser toutes les glandes simultanément et de faire naître une obésité polyglandulaire où la part de chacune des

glandes ne sera pas facile à déterminer ; d'autre part, lorsque l'insuffisance ovarienne ou l'insuffisance thyroïdienne surviennent avant l'hyperhypophysie ou la dyshypophysie, l'obésité qui apparaît peut ne dépendre uniquement que des troubles ovariens ou thyroïdiens (maladie de Dercum, etc.). Je reconnais que cette pathogénie si complexe est d'une fréquence extrême en clinique. Quoi qu'il en soit, nous avons constaté que la médication pituitaire, chez les malades atteints d'insuffisance hypophysaire (cardio-vasculaire, musculaire, etc...), stimulait l'appétit, et cela d'une façon si habituelle que nous avons cru logique de faire rentrer l'anorexie dans les signes secondaires de l'hypohypophysie. Ce traitement a procuré aux basedowiens une hausse de poids relative, à cause de l'atténuation de l'hyperthyroïdie.

M. Strumpell a tendance à croire que la sclérodermie est due à une insuffisance hypophysaire ; M. Lafond a la même pensée. Nous avons traité sans succès une sclérodermie par l'extrait pituitaire ; nous observons en ce moment une malade atteinte de cette maladie et qui, loin de présenter de l'hypophysie, aurait plutôt de l'hyperhypophysie. Il m'est impossible de fournir aucune conclusion sur ce point, mais je suis persuadé que cet état morbide doit plutôt dépendre d'un trouble thyroïdien. Toutes les dystrophies dans lesquelles on a trouvé des lésions pituitaires, peuvent susciter la même discussion (polyarthrite déformante, etc.).

Je rappelle, en terminant l'étude du rôle joué par

L'hypophyse dans la nutrition, que j'ai constaté, chez l'homme et chez les animaux, de véritables crises d'hyperglobulie (hématies), dans le cours du traitement pituitaire. Tous les malades chez lesquels j'ai porté le diagnostic d'hyperactivité hypophysaire avaient un nombre de globules rouges égal et même supérieur à la normale, alors même qu'ils présentaient de l'insuffisance thyroïdienne très caractérisée. Ces faits me portent à croire que l'hypophyse exerce une action stimulante sur les organes hématopoïétiques et qu'il faut tenir compte de cette propriété lorsque l'on étudie le fonctionnement de l'hypophyse. Plusieurs auteurs ont noté des faits analogues aux miens. Je laisse dans l'ombre les variations des leucocytes; cette question est encore à l'étude.

§ 5. — Action sur le système nerveux.

L'hypophyse possède une influence indiscutable sur le système nerveux. On connaît l'état mental habituel des acromégaliques, des géants, des sujets porteurs d'une tumeur hypophysaire; on sait que l'opothérapie pituitaire a donné des résultats heureux dans la neurasthénie, dans certains troubles mentaux, qu'elle a parfois amélioré l'état psychique des acromégaliques, qu'elle a provoqué des crises spéciales chez les épileptiques soignés par MM. Mairet et Bose, et qu'enfin elle a été employée avec succès par MM. Léopold Lévi et H. de Rothschild dans 3 cas d'arriération. J'ai cité les altérations pituitaires que l'on a trouvées jusqu'à

ce jour chez les paralytiques généraux, les épileptiques, les infantiles et les arriérés ; j'ai montré que l'insuffisance hypophysaire expérimentale s'accompagnait d'abattement, de dépression psychique et que, dans les heures qui suivaient l'injection d'extrait pituitaire, les animaux présentaient de l'apathie et de la torpeur.

Pour séparer les troubles psychiques dus à l'hyperhypophysie de ceux qui sont déterminés par l'hypohypophysie, on se base non sur la forme de ces troubles mentaux, mais sur les autres signes cliniques qui témoignent en faveur d'un hyperfonctionnement ou d'un hypofonctionnement de l'hypophyse. D'ailleurs, chez les acromégaliques, chez les géants, dans les psychoses, les perturbations mentales ont souvent une origine polyglandulaire et il faut tenir compte très fréquemment de la prédisposition des sujets.

Si la plupart des symptômes psychiques (aboulie, asthénie, apathie, hébétude, etc.) peuvent se rencontrer dans l'hyperactivité comme dans l'hypoactivité hypophysaire, il faut néanmoins reconnaître, sans aller aussi loin que M. A. Salmon, que la somnolence, la tendance au sommeil prolongé font partie des signes cliniques des tumeurs pituitaires et de l'hyperhypophysie, alors que l'insomnie rentre dans le cadre de l'insuffisance hypophysaire. Tous les auteurs et nous-même avons observé que l'injection d'extrait pituitaire à un animal amenait une torpeur et une somnolence presque immédiates ; MM. Soca, Parhon et Golshtein, Mensinga ont publié des observations de sommeil

prolongé dû à la présence d'une tumeur hypophysaire. Mon maître M. L. Rénon et moi avons noté constamment l'insomnie chez les sujets ayant les symptômes cardio-vasculaires, etc., de l'insuffisance hypophysaire; l'opothérapie pituitaire a donné à tous ces malades un sommeil meilleur et souvent même excellent.

§ 6. — Action sur le développement.

Toutes les glandes à sécrétion interne jouent un rôle important dans le développement et la croissance, que leur action soit stimulatrice ou régulatrice. Cette question est encore très mystérieuse, car non seulement nous ignorons la fonction exacte de chacune des glandes, mais encore et surtout il nous est impossible de définir l'équilibre interglandulaire qui préside au développement normal de l'individu. L'hypophyse a donné lieu à des discussions sans nombre que des faits positifs très récents me permettent de négliger.

J'envisagerai successivement les troubles liés à l'hyperhypophysie et les troubles liés à l'hypohypophysie.

Nous avons vu dans la deuxième partie de ce travail que les troubles de croissance constatés chez les animaux dans le cours du traitement hypophysaire ou dans l'insuffisance pituitaire expérimentale, n'avaient qu'une valeur très relative et que de nouvelles recherches plus méthodiques étaient indispensables. La co-

existence pour ainsi dire constante de l'acromégalie et du gigantisme d'une part, et d'une hypertrophie pituitaire d'autre part avait fait supposer depuis longtemps que le processus hypertrophique de ces affections avait pour cause l'hyperactivité hypophysaire. MM. Hoche-negg, Exner ont fourni une véritable démonstration expérimentale. Ils ont observé, chez les acromégaliques qui avaient subi l'hypophysectomie subtotale, une diminution de volume des mains et des pieds ainsi que le rapprochement des dents. Mon maître M. L. Rénon et moi provoquons, depuis deux ans, chez une acromégalique, de véritables crises d'hyperhypophysie, grâce au traitement pituitaire : accroissement des névralgies, de la céphalée ; épaississement de la langue ; poussée ostéogénique douloureuse au niveau des doigts et des maxillaires. Je puis même dire que, chez cette femme, l'opothérapie hypophysaire seule nous a permis de faire le diagnostic ferme d'acromégalie, car, avant l'ingestion de l'extrait, la malade ne présentait aucune déformation nette et ni les médecins qui l'avaient étudiée ni nous n'avions songé à cette affection : actuellement, au contraire, le diagnostic est facile, même pour un débutant et s'impose à première vue. Je crois que l'on doit admettre aujourd'hui que le développement excessif constaté dans le gigantisme et les déformations acromégaliques dépendent de l'hyperhypophysie ; comme MM. Launois et Roy l'ont surtout fait remarquer, le gigantisme correspond à l'hyperactivité pituitaire avant la soudure des épiphyses et l'acromégalie à cette même hyperactivité après la soudure. Il est

bien entendu que l'hyperpituitarisme n'est pas seul en cause dans les syndromes polyglandulaires gigantique et acromégalique ; il explique seulement le processus hypertrophique. Pour dépister cette hyperhypophysie spéciale, la radiographie sera d'un très grand secours : elle montrera, outre l'élargissement de la selle turcique, l'épaississement inégal des os du crâne, l'agrandissement des sinus frontaux et maxillaires. J'ajoute que l'hyperhypophysie légère est plus fréquente qu'on ne le croit ; certaines malformations familiales n'ont probablement pas d'autre pathogénie. MM. Erdheim et Stumme ont montré qu'il y avait souvent, chez les femmes enceintes, un épaississement des lèvres et des parties molles du nez ; j'ai noté chez trois femmes une augmentation persistante du volume des doigts due à la grossesse ; or, on sait que l'hypophyse entre en hyperactivité pendant la gestation.

Étant donné que l'exagération de la sécrétion pituitaire peut déterminer un processus hypertrophique, il est logique de supposer que l'hypohypophysie est susceptible de faire apparaître de l'hypotrophie. J'ai cité, dans le chapitre précédent, les observations de MM. Babinski, Hueter, Vigouroux et Delmas, Raymond, Curshing, Nazari, observations où l'on voit l'infantilisme coïncider avec une tumeur pituitaire. J'ai parlé, à diverses reprises, des faits publiés par MM. Léopold Lévi et H. de Rothschild : deux enfants ayant de l'arriération confinant à l'idiotie et un enfant présentant un syndrome de Little incomplet ont été très améliorés par l'extrait hypophysaire, alors que

l'extrait thyroïdien n'avait produit aucun effet ; en outre, la médication pituitaire a eu des résultats très satisfaisants chez une enfant atteinte de myopathie atrophique progressive. Après semblables constatations, on a le droit d'affirmer que l'intégrité de l'hypophyse est indispensable pour le développement normal de l'organisme (os, muscles, etc.) et qu'il y a un infantilisme hypophysaire et une arriération physique et mentale hypophysaire. Beaucoup des dystrophies de l'enfance : atonie musculaire congénitale, etc., n'ont certainement pas d'autre origine.

§ 7. — Action antitoxique.

Les expériences et les examens anatomo-pathologiques prouvent que l'hypophyse réagit aux infections ; nous connaissons, en outre, l'influence heureuse de l'opothérapie pituitaire dans les maladies infectieuses. Tout nous porte à croire que l'hypophyse a un rôle antitoxique, mais ce rôle n'est établi que par des probabilités : la démonstration n'en a pas encore été faite.

§ 8. — Action de l'hypophyse sur les autres glandes.

L'étude des rapports interglandulaires n'est encore qu'à l'état d'ébauche : à côté de quelques faits précis, que de suppositions et de paradoxes ?

J'ai montré, dans la deuxième partie de ce travail (recherches expérimentales) que l'hypophyse (extrait

total et extrait de lobe postérieur) (1) modérait et transformait l'activité thyroïdienne, qu'elle paraissait stimuler la sécrétion surrénale et qu'elle s'hypertrophiait après l'ablation du corps thyroïde, des parathyroïdes, des surrénales ou des glandes génitales. L'extrait ovarien et même l'extrait thyroïdien exercent probablement une influence modératrice sur l'hypophyse; l'extrait surrénal a peut-être un effet inverse.

L'anatomie pathologique nous a révélé que le corps pituitaire présentait fréquemment des signes d'hyperplasie et d'hyperactivité dans l'hypothyroïdie, dans les troubles génitaux (grossesse; insuffisance génitale de l'acromégalie, du gigantisme, de la dégénérescence adiposo-génitale, etc.), dans les affections surrénales (hyperépiphrie, insuffisance surrénale).

Nous savons, d'après la clinique, que les acromégaliques, les géants, les sujets atteints de dystrophie adiposo-génitale ont constamment de l'insuffisance génitale, souvent de l'hypothyroïdie et de l'hyperépiphrie et plus rarement de l'hyperthyroïdie et de l'hypoépiphrie. M. Laignel-Lavastine a observé une acromégalie dont les seins contenaient encore du lait après la ménopause.

M. Von Eiselsberg a vu, dans deux cas de dégénérescence adiposo-génitale, l'hypophysectomie subtotale être suivie de la réapparition des fonctions géné-

(1) Les injections d'extrait de lobe antérieur ont semblé stimuler la sécrétion thyroïdienne; faut-il incriminer une action spécifique ou simplement une action toxique faible? Ce dernier mécanisme me paraît être le plus probable.

siques; chez un de ces malades, le corps thyroïde n'était pas sensible à la palpation avant l'intervention, il le serait devenu après l'opération.

Enfin, l'opothérapie pituitaire a modéré d'une façon très nette l'hyperthyroïdie et, dans certains cas, rares, il est vrai, elle a semblé avoir une influence réelle et indiscutable sur la menstruation.

En résumé, l'hypophyse modère et transforme la sécrétion thyroïdienne (M. Lancereaux l'avait supposé il y a plusieurs années déjà) (1), est susceptible d'annihiler plus ou moins complètement la fonction des glandes génitales et paraît stimuler la sécrétion surrénale. Par contre, les glandes génitales ont très probablement le pouvoir de modérer la fonction pituitaire et la glande thyroïde a peut-être une influence analogue. L'hyperhypophysie pourra faire apparaître l'insuffisance génitale, l'insuffisance thyroïdienne et l'hyperépiphrie; et, d'un autre côté, l'insuffisance génitale et sans doute l'insuffisance thyroïdienne seront capables de provoquer l'hyperhypophysie. Ce double mécanisme se rencontre dans l'acromégalie où les troubles génitaux surviennent soit avant, soit après le début des déformations caractéristiques. Je ne saurais trop faire remarquer que les rapports sus énoncés sont des rapports élémentaires. La clinique offre généralement des cas plus complexes. Les infections, les intoxications, les dégénérescences frappent très souvent le système glandulaire dans sa totalité et l'ac-

(1) La note récente de MM. LUCIEN et PARISOT confirme cette opinion (*Soc. de biologie*, 3 avril 1909).

tivité sécrétoire de chacun des éléments s'altère et à cause des lésions de son propre parenchyme et à cause du trouble du fonctionnement des autres glandes : il est difficile d'établir la part de chacun de ces deux processus. Ceci permet de comprendre que l'on peut avoir de l'hyperthyroïdie et aussi, mais plus rarement, de l'hypoépinéphrie en même temps que de l'hyperhypophyse.

§ 9. — Signes de tumeur intracranienne.

Lorsque l'hypophyse est très hypertrophiée, elle agit comme une tumeur intracranienne; des signes de compression se montrent. Je ne ferai que signaler ces troubles mécaniques; il importe de bien les séparer des phénomènes morbides dus à l'altération de la fonction chimique de l'hypophyse.

On observe chez les malades qui ont une tumeur pituitaire de la céphalée, de la névralgie du trijumeau, de la névralgie occipitale, des vomissements à type cérébral, des vertiges, des troubles psychiques, des crises épileptiformes et surtout des troubles oculaires. On constate une amblyopie lente et progressive, aboutissant à la cécité complète; comme elle ne dépend pas de phénomènes d'hypertension intracranienne, mais le plus souvent de la compression du chiasma ou des nerfs optiques, il n'y a pas généralement d'œdème papillaire et l'atrophie est presque toujours primitive.

Ces signes sont complétés par l'élargissement de la selle turcique établi par la radiographie; malheureu-

sement, cet examen ne donne des résultats indiscutables que dans les très grosses hypertrophies de l'hypophyse.

Je rappelle que l'obésité et le diabète sucré sont attribués, par beaucoup d'auteurs, uniquement à la présence d'une tumeur dans la région hypophysaire.

*
* *

En se basant sur les notions que je viens d'exposer et *en ne tenant compte que des symptômes certains ou probables*, on peut établir le tableau suivant :

INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE OU DYSHYPOPHYISIE.	HYPERHYPOPHYISIE
Hypotension.	Hypertension.
Tachycardie.	Polyurie.
Sensations pénibles de chaleur.	Glycosurie.
Sudations profuses.	Troubles de la nutrition (amaigrissement; obésité, mais par action indirecte, etc.).
Oligurie.	Nombre des hématies égal ou supérieur à la normale.
Anorexie.	Processus hypertrophique du développement (gigantisme, acromégalie).
Asthénie.	Troubles psychiques.
Troubles de la nutrition (amaigrissement; dans certains cas obésité; troubles trophiques divers, etc.).	Somnolence.
Troubles psychiques.	Presque constamment insuffisance génitale.
Insomnie.	Fréquemment hypothyroïdie.
Troubles de la croissance (arriération physique et mentale).	
Diminution de la résistance aux intoxications (?).	
Signes de compression intracrânienne spéciaux à la tumeur pituitaire.	

Je ne saurais trop répéter que le syndrome d'insuffisance pituitaire et, surtout, le syndrome d'hyperhypophysie ne se rencontrent pour ainsi dire jamais à l'état isolé et que l'on se trouve généralement en présence de syndromes polyglandulaires avec prédominance hypophysaire évidente ou non. D'ailleurs, les syndromes hypophysaires sont plus ou moins complets et plus ou moins accentués.

CHAPITRE V

SUR LES SYNDROMES POLYGLANDULAIRES

Les infections, les intoxications, les maladies dystrophiques, les maladies uniglandulaires en apparence (myxœdèmes, etc.) présentent des lésions polyglandulaires ; tout le prouve : expérimentation, anatomie pathologique, clinique, opothérapie. J'ai parlé à diverses reprises du mécanisme de ces altérations multiples ; je n'y reviendrai pas ici. J'ai d'ailleurs l'intention de reprendre cette étude dans un autre travail. Je me contenterai de citer dans ce chapitre, à titre d'exemples, plusieurs observations de syndromes polyglandulaires avec prédominance hypophysaire ou sans prédominance hypophysaire.

§ 1. — Syndromes polyglandulaires avec hyperhypophysie.

Obs. 1. — *Insuffisance thyro-ovarienne et hyperactivité hypophysaire (troubles acromégaliques). Amélioration par l'opothérapie thyro-ovarienne ; augmentation de l'acromégalie par la médication hypophysaire* (observation publiée en collaboration avec M. L. RÉNON, le 19 juin 1908).

M. F., âgée de 47 ans, entre à la Pitié le 8 décembre 1903. Les membres inférieurs ont un volume considérable ; ils sont le siège de douleurs assez violentes pour rendre la marche difficile.

Les antécédents héréditaires n'offrent aucun renseignement intéressant.

La malade aurait présenté, de l'âge de 3 ans jusqu'à l'âge de 11 ans (époque de la première menstruation), au niveau de la face dorsale des pieds et de la partie inférieure des jambes, un œdème dur, rouge, douloureux, nécessitant fréquemment le repos au lit.

La menstruation s'établit sans grand trouble à l'âge de 11 ans ; les règles survinrent régulièrement, mais ne tardèrent pas à s'accompagner d'une migraine d'intensité variable. La malade avait un appétit très modéré, souvent de l'anorexie et une constipation opiniâtre. Les fonctions intellectuelles étaient normales et la mémoire très développée.

Mariée à 17 ans, elle eut sa 1^{re} grossesse à 18 ans. La 3^e et dernière grossesse survint à l'âge de 30 ans ; elle fut interrompue par une attaque de rhumatisme qui dura 2 mois et provoqua l'avortement. Un curetage fut nécessaire dans la suite. Les deux premiers enfants sont morts en bas âge de maladie infectieuse, peut-être de méningite.

La ménopause survint à 42 ans ; elle provoqua l'apparition de palpitations, d'asthénie ; l'embonpoint s'accrut, surtout au niveau des seins, du ventre, des fesses, des membres inférieurs. Les migraines périodiques persistèrent et survinrent presque régulièrement tous les mois. L'anorexie et la constipation s'aggravèrent.

En février 1903, à l'âge de 47 ans, la malade ressent des douleurs lancinantes aiguës dans les membres inférieurs, avec augmentation de volume progressive des pieds (face dorsale), des jambes et des cuisses. La malade, très impressionnée par ces divers phénomènes, s'adressa à plusieurs médecins, et, devant l'insuccès des médications, se décida à entrer à l'hôpital de la Pitié le 8 décembre 1903.

L'observation a été suivie régulièrement depuis cette époque ; mais pour ne pas la compliquer inutilement, nous nous contenterons d'indiquer à grands traits la marche de l'affection.

Le 8 décembre 1903, la malade avait une température normale et un pouls oscillant entre 80 et 90. L'anorexie et la constipation étaient très prononcées. Il n'existait aucun trouble circulatoire ni pulmonaire. La malade se plaignait de migraine périodique, de céphalée à prédominance temporale droite et surtout de douleurs spontanées lancinantes, profondes, siégeant au niveau des membres inférieurs et spécialement au niveau des jambes. Elle marchait avec difficulté. Ses réflexes rotuliens étaient brusques, d'étendue un peu supérieure à la normale ; il y avait une tendance à la trépidation épileptoïde. Il n'existait ni troubles sensitifs, ni troubles pupillaires.

La face était normale, le nez un peu fort. Les seins étaient volumineux ; le ventre, large, étalé reposait sur les cuisses. Le pannicule adipeux était bien développé aux cuisses, aux jambes et à la face dorsale des pieds ; les genoux et surtout les régions malléolaires étaient relativement respectés, les orteils étaient indemnes. Les bras étaient recouverts d'une graisse épaisse, les avant-bras et les mains étaient normaux.

La malade commençait à se plaindre du froid aux pieds, de bouffées de chaleur très courtes, mais pénibles, de sudation surtout localisée à la paume des mains. Les urines ne contenaient aucun principe anormal.

Devant un pareil tableau clinique, il était impossible de ne pas songer immédiatement à une maladie dystrophique. On incrimina d'abord l'insuffisance ovarienne. L'aménorrhée, l'obésité à type spécial survenue après la ménopause, les migraines périodiques, les douleurs des membres inférieurs, l'asthénie, les bouffées de chaleur, les troubles digestifs, tout permettait de penser à l'insuffisance ovarienne. La poudre d'ovaire fut administrée sans succès pendant plusieurs mois. L'affection continua à évoluer ; la paroi abdominale, les reins, la région lombaire devinrent, eux aussi, le siège de névralgies. La malade commença à éprouver

de l'engourdissement des mains et les migraines périodiques s'accompagnèrent de congestion de la face et des conjonctives, surtout du côté droit. En outre, la marche devint de plus en plus difficile, et la malade, 8 mois après son entrée à l'hôpital, se trouva dans l'impossibilité de quitter le lit.

Tout en employant une thérapeutique symptomatique, on chercha une autre indication pathogénique. On émit l'hypothèse d'une insuffisance thyroïdienne : l'anorexie et la constipation (symptômes très anciens), la sensation de froid aux pieds, les migraines périodiques (si fréquentes dans l'hypothyroïdie), l'état humide et froid de la paume des mains, etc., pouvaient rendre ce diagnostic plausible. La malade fut soumise à la thyroïdine pendant 3 mois, sans aucun résultat, mais aussi sans accident.

En mai 1906, on se trouvait en présence du tableau clinique suivant : anorexie, constipation avec parfois débâcle diarrhéique, pouls oscillant entre 85 et 95, tension artérielle allant de 15 à 17, légère tendance à la polyurie, élimination chlorurée normale. Les migraines, plus fréquentes, survenaient toutes les trois semaines, duraient plus longtemps ; dans leur intervalle, la malade était en proie à l'insomnie et à une céphalée d'intensité variable et à prédominance temporale droite. Des douleurs névralgiques sillonnaient les membres inférieurs, la paroi abdominale, les seins, la région lombaire et même les bras. La malade, au prix de grandes souffrances, fléchissait légèrement la jambe sur la cuisse et soulevait les membres inférieurs à 30 centimètres à peine du plan du lit. Les mouvements provoqués avaient une étendue normale ; les articulations étaient indemnes ; à chaque mouvement spontané ou provoqué, les muscles des cuisses étaient pris de secousses, de tremblements. Les réflexes rotuliens étaient brusques, plutôt exagérés. Les membres inférieurs, la paroi abdominale et la face postérieure du bras présentaient une hypoesthésie bien marquée. Les pieds étaient froids et cyanosés, la paume des mains humide et froide.

Les bouffées de chaleur allaient en s'accroissant. La vue com-

mençait à se troubler ; la réaction pupillaire restait normale. Le corps thyroïde n'était pas perceptible à la palpation. L'aspect des différentes parties du corps n'avait pas changé ; pourtant, un léger bourrelet sus-malléolaire avec sillon sous-jacent commençait à se dessiner.

L'examen du sang donna la formule suivante :

Hématies	4.945.000
Leucocytes	8.000

La proportion des polynucléaires et des mononucléaires correspondait au chiffre normal.

La ponction lombaire donna issue à un liquide absolument normal.

Nous appuyant sur le fait que la malade présentait des symptômes attribuables à l'insuffisance ovarienne et à l'insuffisance thyroïdienne, et nous basant sur cette idée qu'à un syndromé polyglandulaire, il faut, après échec préalable de la médication uniglandulaire, opposer un traitement polyglandulaire, nous fîmes prendre à la malade simultanément 0 gr. 20 de poudre de thyroïde et 0 gr. 40 de poudre d'ovaire. Très rapidement, les symptômes fonctionnels s'améliorèrent : l'anorexie est moins prononcée, les selles, spontanées pour la première fois depuis l'enfance, ne sont pas diarrhéiques, les douleurs s'atténuent, le sommeil devient excellent, la sensation d'asthénie est moins grande, les migraines et la céphalée disparaissent presque complètement, le poids diminue de plus d'un kilogramme par semaine. Au bout de quinze jours de ce traitement, le pouls devint plus fréquent et, au début de la cinquième semaine, nous vîmes survenir les accidents classiques de la médication thyroïdienne : excitation, tremblement, œil brillant, sudations profuses, diarrhée, douleur précordiale, etc. Rappelons que la thyroïdine, donnée à l'état isolé pendant longtemps, n'avait jamais provoqué aucun trouble morbide.

La médication fut suspendue. Les accidents disparurent au bout de trois ou quatre jours, mais les symptômes de l'affection primitive reprirent leur intensité ancienne ; le poids s'accrut rapi-

dement. Un nouvel essai de traitement thyro-ovarien fut suivi du même succès et aussi des mêmes accidents thérapeutiques trois semaines après la reprise de l'opothérapie associée. Connaissant les diverses actions de l'opothérapie hypophysaire : augmentation de la pression artérielle, ralentissement du pouls, action trophique considérable sur le système musculaire, effet modérateur vis-à-vis de la thyroïde, etc., nous prescrivîmes la poudre totale d'hypophyse à la malade.

Sous l'influence de 20 centigrammes de poudre totale d'hypophyse par jour, le pouls se ralentit d'une façon considérable (66, 70 pulsations au lieu de 92), la tension s'éleva pour atteindre 19, 20, 21. Fait très curieux : toutes les névralgies s'accrurent, de vives douleurs apparurent au niveau des maxillaires ; la langue devint lourde, pâteuse et sembla s'épaissir ; la céphalée augmenta, les troubles de la vue devinrent assez accentués pour empêcher le travail au crochet, occupation habituelle de la malade. La poudre d'hypophyse fut supprimée au bout d'une dizaine de jours ; mais les troubles qu'elle avait provoqués ne s'atténuèrent que peu à peu ; certains même, comme l'élévation de la tension artérielle, la sensation d'épaississement de la langue persistèrent. L'aggravation produite par l'extrait hypophysaire nous fit soupçonner que la glande pituitaire de cette malade pouvait se trouver en état d'hyperactivité, sinon normale, du moins déviée. L'évolution ultérieure de la maladie confirma cette hypothèse.

De nouvelles tentatives de traitement thyro-ovarien amenèrent le soulagement habituel, mais aussi, et de plus en plus rapidement, les accidents thyroïdiens. L'ovaire et la thyroïde n'agissant pas à l'état isolé, nous en arrivâmes à utiliser d'autres médications opothérapiques ; mais ni le thymus, ni la surrénale ne produisirent aucun effet. Après ces essais infructueux, nous dûmes revenir avec la plus grande prudence à l'association thyro-ovarienne. De temps en temps, nous prescrivions l'hypophyse pendant quelques jours ; l'effet obtenu était toujours le même.

Nous assistâmes même à l'évolution progressive des signes

caractéristiques de l'acromégalie. En *mai* 1907, nous constatons que la langue était plus large, plus épaisse, que les mâchoires devenaient plus proéminentes et que la saillie du nez s'accroissait. La malade fit remarquer elle-même que ses dents et surtout ses molaires étaient plus écartées qu'auparavant. En *novembre* 1907, les mains commencèrent à se transformer d'une façon assez appréciable pour que la malade fût obligée de changer son dé. La tension artérielle s'éleva peu à peu et se tint constamment entre 21 et 23. Des vomissements apparurent dans l'intervalle des périodes de traitement thyro-ovarien. En outre, l'atrophie des muscles des membres inférieurs devint considérable, les tendons d'Achille se rétractèrent et les réflexes rotuliens diminuèrent peu à peu, le pannicule adipeux se résorba et le léger bourrelet sus-malléolaire disparut.

En *mars* 1908, voyant que l'opothérapie ovaro-thyroïdienne provoquait, dès le deuxième jour de la médication, des accidents intenses, nous prescrivîmes à la malade de l'ovaire seul, mais à fortes doses (0 gr. 80 par jour). Cette opothérapie uniglandulaire diminua l'insomnie, les migraines, l'asthénie, supprima la gastralgie, mais ne modifia pas les autres symptômes. En ce moment, nous alternons le traitement ovarien et le traitement thyro-ovarien, le seul vraiment efficace, mais avec de longues périodes de repos.

A l'heure actuelle, 19 *juin* 1908, lorsque toute opothérapie est suspendue, l'examen clinique donne le tableau suivant : anorexie intense, gastralgie, vomissements fréquents, constipation, pouls entre 80 et 90, tension artérielle oscillant de 21 à 23, 24, polyurie relative.

Nous retrouvons tous les troubles nerveux précédemment décrits : céphalée, migraines, névralgies faciales, lombo-abdominale, crurale, etc., hypoesthésie des membres inférieurs et de la paroi abdominale, de la face postérieure des bras ; troubles de la vue, insomnie, cauchemars, asthénie, émotivité, hypocondrie. Les bouffées de chaleur sont plus fréquentes et plus violentes ; les sudations sont abondantes. Les pieds restent froids, cyanosés

et les mains froides et humides. Les troubles moteurs des membres inférieurs ne varient pas ; il existe de l'impotence, de l'atrophie musculaire, des rétractions tendineuses, de l'absence presque complète de réflexe rotulien.

Le tableau acromégalique s'est un peu accentué. Le massif facial est très saillant ; le front est bas et fuyant, le nez est proéminent, le prognathisme est plus marqué. La langue est plus épaisse, plus large ; les dents sont plus écartées.

La voix est devenue grave, très puissante ; elle a pris le type masculin. Les doigts sont légèrement épaissis à leur extrémité, mais cette transformation n'est appréciable que pour ceux qui ont suivi la malade ou lorsqu'on fait essayer l'ancien dé. Il y a, en outre, un certain degré de cyphose.

Nous rattachions tous ces troubles acromégaliques et même l'atrophie musculaire des membres inférieurs (acromégalie à forme amyotrophique de Duchesneau) à une hyperactivité hypophysaire normale ou diviée. Une radiographie faite très récemment par M. Infroit nous a montré que la selle turcique était nettement augmentée de volume. Notre diagnostic se confirmait. Cette radiographie nous a fait voir, en outre, que les sinus maxillaires et frontaux étaient plus développés que normalement. Fait très curieux, la séance de radiographie, pourtant très courte, a provoqué une véritable crise de sommeil qui a duré quarante-huit heures.

Depuis le 19 juin 1908, nous avons, à diverses reprises, prescrit de nouveau à cette femme le traitement hypophysaire ; nous avons eu chaque fois, outre une recrudescence de toutes les névralgies et une augmentation de l'épaississement de la langue, de véritables poussées ostéogéniques au niveau des doigts et des mâchoires. Cette malade avait, il y a un an, une acromégalie fruste, difficile à dépister ; aujourd'hui, cette acromégalie est typique. L'accélération du processus morbide doit être attribuée en grande partie aux essais de médication pituitaire.

L'examen clinique et l'opothérapie ont décelé chez cette malade l'insuffisance ovarienne, l'insuffisance thyroïdienne et l'hyperactivité hypophysaire. L'hypertension qu'elle présente est peut-être attribuable à l'hyperépiphétrie. On sait que l'autopsie des acromégaliques révèle le plus souvent l'hyperactivité des surrénales; d'ailleurs, l'expérimentation chez les lapins nous a montré que les animaux traités par l'extrait hypophysaire total ou l'extrait de lobe postérieur présentaient de l'hyperfonctionnement et fréquemment de l'hypertrophie des surrénales. On peut supposer qu'à l'hypothyroïdie, déjà nette dans le jeune âge (migraines, anorexie, constipation, froid aux pieds), l'insuffisance ovarienne est venue s'associer lors de la ménopause; quant à l'hyperhypophysie, elle n'est devenue manifeste que plusieurs années après la cessation des règles: elle occupe aujourd'hui la place prépondérante dans ce syndrome polyglandulaire.

Obs. 2. — *Syndrome polyglandulaire par hyperactivité hypophysaire (gigantisme avec tumeur de l'hypophyse) et par insuffisance thyro-ovarienne* (observation publiée en collaboration avec MM. L. RÉNON et R. MONIER-VINARD, le 4 décembre 1908).

Angèle B..., âgée de 16 ans et demi, est amenée à la Pitié par ses parents, à cause des modifications considérables et constamment progressives qu'ils ne cessent de constater dans l'état physique de leur enfant. La malade présente depuis 4 ans, outre des troubles oculaires graves et de violentes crises céphalalgiques, un très grand accroissement de sa taille et de son poids.

Antécédents héréditaires. — Le père et la mère sont bien por-

tants. Les grands-parents sont morts à un âge très avancé. La malade a deux frères et une sœur en excellente santé.

On ne trouve dans la famille aucune taille élevée. Voici d'ailleurs les mensurations que l'on nous a indiquées :

Père : taille, 1 m. 67; poids, 82 kilogrammes.

Mère : taille, 1 m. 55; poids, 50 kilogrammes.

Frère (23 ans) : taille, 1 m. 63.

Sœur (19 ans) : taille, 1 m. 55.

Frère (10 ans) : relativement chétif, d'une taille plutôt inférieure à la normale.

Antécédents personnels. — La malade est née à terme, en état de mort apparente. On ne l'a pas pesée à la naissance, mais elle était, dit la mère, grosse et robuste, comme ses deux frères et sa sœur.

A l'âge de 4 ans apparut un strabisme interne de l'œil droit; à 7 ans, survint une rougeole bénigne.

Pendant toute son enfance et jusqu'à 12 ans, la malade eut la taille et le poids d'un enfant normal de son âge.

Histoire de la maladie actuelle. — Dans les premiers jours de janvier 1904, l'enfant, qui avait alors 12 ans environ, fut prise brusquement et sans cause appréciable de maux de tête très violents, avec perte de connaissance à peu près complète. La céphalée était accompagnée de vomissements très fréquents se produisant sans effort, soit spontanément, soit à l'occasion de tout essai d'alimentation, et résistant à toute thérapeutique. Au bout d'une semaine, tous ces symptômes s'atténuèrent, mais l'enfant ne revint pas à l'état normal. Elle présenta des malaises variés et des troubles fonctionnels multiples : fréquentes envies de vomir, constipation opiniâtre pendant un an, céphalée légère, presque continue, avec exacerbations à caractère migraineux, sensation de froid aux pieds très accentuée. Loin d'être diminué, l'appétit était nettement augmenté. Au mois de février, la vue de l'œil droit commença à s'affaiblir d'une manière lente, mais progressive; cet œil présentait déjà du strabisme interne depuis l'âge de 4 ans. Enfin, dès les premiers mois de 1904, les parents

remarquèrent que la taille de leur enfant s'accroissait d'une façon anormale; les vêtements et les chaussures devenaient rapidement trop courts. En outre, le pannicule adipeux du tronc se développait d'une façon anormale, surtout au niveau de l'abdomen. L'intelligence restait intacte, mais, à certains moments et sans motif spécial, la malade avait de véritables accès d'idées noires.

En mai 1904, dans l'espoir de remédier aux troubles visuels, les parents amenèrent leur enfant aux Quinze-Vingts pour la faire opérer de son strabisme interne de l'œil droit. L'intervention chirurgicale rétablit la direction normale de l'axe oculaire. Pendant les mois suivants, la correction resta parfaite, puis il survint du strabisme externe. Cependant, l'acuité visuelle de l'œil droit continuait à baisser; les petits caractères d'imprimerie ne pouvaient plus être distingués. Cet affaiblissement progressif de la vue, ainsi que l'accentuation et l'augmentation de fréquence des crises céphalalgiques, obligèrent les parents à retirer leur enfant de l'école. Ces crises céphalalgiques avaient et ont encore les caractères suivants : la douleur siège dans les régions fronto-orbitaires et surtout dans la région fronto-orbitaire droite; elle consiste en une sensation de tension violente. L'œil droit est douloureux, ne peut pas être maintenu ouvert et, subjectivement du moins, paraît augmenté de volume. Des vomissements faciles, en jet de fusée, se produisent plus ou moins vite et, dès leur apparition, la douleur frontale s'atténue.

La taille et le poids continuèrent à progresser régulièrement : on aurait constaté chaque mois une augmentation d'un kilogramme. L'appétit restait considérable, la constipation n'était pas rare. L'aménorrhée resta toujours absolue. A partir de 1906, la maladie présenta fréquemment des douleurs lombo-abdominales plus ou moins vives, surtout localisées dans les zones ovariennes; elle eut parfois des pertes blanches peu abondantes et indolores. En 1907, elle éprouva des picotements désagréables au niveau des seins. Ajoutons que la sensation de froid aux pieds persistait et que la malade avait assez souvent des bouffées de

chaleur avec congestion de la face et crise de sudation consécutive.

En juin 1908, le docteur Prioleau (de Brives), qui observait cette enfant depuis le début des accidents, prescrivit de la thyroïdine. La malade aurait pris pendant les mois de juin, juillet et août, 150 doses de 0 gr. 07 de thyroïdine. Cette médication n'amena aucune modification. Le docteur Chabenat, en octobre 1908, montra la malade à M. Pissavy; ce dernier fit le diagnostic de tumeur de l'hypophyse et conseilla l'opothérapie associée ovaro-hypophysaire. La malade prit chaque jour 0 gr. 60 de poudre totale d'ovaire le matin et 0 gr. 30 de poudre totale d'hypophyse le soir. Au bout de huit jours survinrent soudainement des accidents comparables à ceux qui éclatèrent à l'âge de 12 ans : céphalée violente, vomissements, torpeur (la malade était comme une morte), sudation de la face. Quand le docteur Chabenat arriva quelques heures plus tard, cet accès avait pris fin. La mère de la malade aurait remarqué que, pendant les 8 jours de ce traitement, les douleurs lombo-abdominales étaient moins fortes.

État actuel. — La malade, dont nous rappelons l'âge : 16 ans et demi, a une température de $37^{\circ},1$ à $37^{\circ},5$.

Aspect extérieur. — Les mensurations qui suivent, permettent de se rendre compte des diverses proportions du corps.

Taille : 1 m. 68; poids : 85 kilogrammes.

	Mètre
Hauteur de la tête (du vertex au menton)	0 21
Hauteur du cou (du menton à la fourchette sternale) . .	0 07
Hauteur du tronc (de la fourchette sternale au pubis) . .	0 53
Hauteur du pubis au bord interne de la plante du pied. .	0 87

A. — *Tête* :

Hauteur totale (du vertex au menton)	0 21
Hauteur (de la racine des cheveux au menton)	0 18
Hauteur du front	0 055
Hauteur du nez	0 05
Hauteur de la lèvre supérieure.	0 035
Hauteur de la lèvre inférieure et du menton	0 04

	Mètre
Dimension transversale bi-malaire	0 175
Hauteur du pavillon de l'oreille	0 06

B. — *Cou* :

Hauteur du cou (du menton à la fourchette sternale).	0 07
Circonférence minima du cou	0 38

C. — *Tronc* :

Hauteur du tronc (de la fourchette sternale au pubis)	0 53
De la fourchette sternale à la ligne mamelonnaire.	0 17
De la ligne mamelonnaire à l'ombilic.	0 23
De l'ombilic au pubis	0 13
Circonférence thoracique au niveau des aisselles.	0 995
Circonférence thoracique au niveau des mamelons.	1 05
Circonférence minima, au niveau de l'épigastre.	0 89
Circonférence au niveau de l'ombilic.	1 115
Circonférence au niveau des hanches.	1 07

D. — *Membres supérieurs* :

	Membre supérieur droit.	Membre supérieur gauche.
Envergure.	1 80	
Distance acromio-olécranienne	0 m. 35	0 m. 35
Distance de l'olécrane à l'apophyse styloïde du cubitus	0 m. 265	0 m. 265
Distance du milieu du poignet à l'extrémité du médius	0 m. 20	0 m. 19
Longueur du médius	0 m. 097	0 m. 09
Circonférence du bras à 15 centimètres au-dessus de l'olécrane	0 m. 28	0 m. 27
Circonférence maxima de l'avant-bras	0 m. 26	0 m. 25
Circonférence du poignet.	0 m. 177	0 m. 17

E. — *Membres inférieurs* :

	Mètre
Distance de l'épine iliaque antéro-supérieure au bord externe de la plante du pied	03 1

	Mètre	
Distance de l'épine iliaque antéro-supérieure à l'extré-		
mité du condyle externe fémoral	0	53
Distance du condyle externe à la pointe de la mal-		
léole externe	0	45
Longueur de l'empreinte du pied	0	26
Largeur de l'empreinte du pied	0	095
	Membre inférieur droit.	Membre inférieur gauche.
Circonférence de la cuisse à sa		
partie moyenne	0 m. 56	0 m. 57
Circonférence maxima de la		
jambe.	0 m. 375	0 m. 375

La tête a un volume normal; les os propres du nez sont petits et paraissent atrophiés. Le diamètre bi-malaire est considérable, mais la saillie des os malaïres est dissimulée par les joues qui sont épaisses. Le cou est court.

Il y a disproportion entre la longueur du tronc et celle des membres. L'envergure a 1 m. 80 et les membres inférieurs ont 1 m. 03 de longueur pour une taille totale de 1 m. 68. Le bras et l'avant-bras gauches ont une circonférence un peu inférieure à celle du bras et de l'avant-bras droits. Le volume de l'ensemble de la main droite est supérieur à celui de la main gauche. Le médius droit a 9 cm. 7 de long et le gauche 9 centimètres. Notons aussi que la hanche droite est un peu plus forte que la gauche et enfin que la cuisse gauche a 1 centimètre de circonférence de plus que la cuisse droite. Il y a un léger degré de cyphose; enfin, on constate un genu valgum double peu accentué.

Le pannicule adipeux est réparti inégalement. La face est ronde, avec des joues bien pleines: on a un facies en pleine lune. Le cou est relativement moins infiltré de graisse: la palpation ne permet pas de sentir le corps thyroïde d'une façon appréciable.

Au niveau du tronc, le tissu graisseux sous-cutané est très abondant; le ventre est proéminent. Les seins sont relativement peu développés; le mamelon est presque infantile. Le pannicule adipeux est beaucoup moins épais au niveau de la région lom-

baire et des fesses. Comme le bassin est étroit et comme les hanches font à peine saillie, la partie inférieure du tronc, vue de dos, a beaucoup plus un aspect masculin qu'un aspect féminin. Les membres supérieurs et les membres inférieurs ont une doublure grasseuse très réduite; les pieds et les mains sont presque dépourvus de tissu adipeux.

Le pannicule adipeux du tronc a une consistance ferme; la nappe grasseuse qui, de place en place, a une disposition légèrement lobulée, est, dans son ensemble, homogène, élastique et résistante. La malade accuse une sensibilité douloureuse à la pression même légère; un faible choc, un léger pincement provoquent un endolorissement pénible, comparé à celui donné par une contusion; ce phénomène persiste souvent pendant plusieurs minutes.

Les joues sont fortement colorées. La peau du tronc a une couleur, un aspect et une température normaux; la peau des membres est sèche et légèrement squameuse. Les pieds se réchauffent difficilement et la malade accuse à leur niveau une sensation de froid constante. La sudation en dehors des bouffées de chaleur et des crises céphalalgiques n'est pas perturbée; elle devient très abondante, surtout au niveau de la face, lorsque la malade souffre de la tête. Les parents ont remarqué qu'à ces moments, l'ensemble des téguments (et particulièrement la peau de la face et des extrémités), prenait une teinte rouge, plus marquée que d'ordinaire.

Depuis seize mois seulement, le pubis et les aisselles présentent des poils, mais ces poils sont sensiblement au-dessous de la moyenne.

Les cheveux sont normaux; il en est de même des sourcils, des cils, des ongles.

Appareil digestif. — Les arcades dentaires et la voûte palatine ne présentent pas de déformation. La langue est normale, l'appétit considérable, la digestion est facile. Il n'y a pas de constipation depuis plusieurs mois. On ne constate aucune lésion du foie ni de la rate.

Appareil respiratoire. — La malade présente de la rhinite atrophique et de la pharyngite atrophique avec sécrétions épaisses. L'amygdale pharyngée est néanmoins légèrement hypertrophiée ; il en est de même de l'amygdale linguale.

Le larynx est normal ainsi que les poumons.

Depuis le début de l'affection, la malade éprouve un essoufflement très marqué pendant la marche.

Appareil circulatoire. — Aucun trouble subjectif ni objectif n'est à noter.

Le pouls oscille entre 75 et 80.

La tension artérielle prise au bras droit avec le sphygmomanomètre de Potain est de 17 à 18. A gauche, une anomalie artérielle empêche de faire cette mensuration d'une manière exacte.

L'examen du sang donne les résultats suivants :

Globules rouges	4.700.000
Globules blancs	7.300

Formule leucocytaire : normale.

Valeur globulaire : 1.

Rappelons que la malade a parfois des bouffées de chaleur avec congestion de la face et, consécutivement, des sudations du visage et des extrémités plus ou moins abondantes.

Urines. — La quantité quotidienne des urines est en moyenne de 1.000 à 1.200 grammes. Elles ne contiennent ni sucre, ni albumine.

Système nerveux. — La malade a constamment de la lourneur cérébrale, lourdeur accrue par la fatigue, la marche, les déplacements brusques. Fréquemment, cette céphalée présente des paroxysmes d'intensité et de durée variables, avec maximum au niveau des régions orbitaires et de la région temporale droite, et irradiations dans les mâchoires. Elle a souvent des nausées, suivies ou non de vomissements, ces vomissements s'effectuant sans effort. Des vertiges surviennent dans les changements brusques de position ou d'attitude et peuvent provoquer la chute.

Le sommeil est normal, sans cauchemars.

La malade est peu instruite, car elle ne fréquenta l'école que

peu de temps et d'une façon irrégulière, mais elle a une intelligence bien développée. Elle répond très clairement aux questions qu'on lui pose.

Elle supporte patiemment tous ses maux, mais a, de temps à autre, de véritables accès d'idées noires.

L'examen objectif du système nerveux ne révèle aucun symptôme anormal.

Organes des sens. — La malade attire l'attention par le strabisme divergent qu'elle présente à l'œil droit et par la difficulté qu'elle éprouve à distinguer nettement les objets.

M. Chaillous a bien voulu pratiquer un examen complet des yeux de cette malade ; en voici le résultat :

Oeil droit en strabisme divergent très marqué ; dans les efforts de convergence, ce strabisme divergent disparaît, mais aussitôt il réapparaît. Le strabisme a les caractères d'un strabisme consécutif à l'amblyopie.

Acuité visuelle : œil droit = 0
— : œil gauche = 4/10

Rétrécissement concentrique irrégulier du champ visuel de l'œil gauche.

Les pupilles sont larges. La pupille droite réagit à peine à la lumière. La pupille gauche réagit un peu mieux, mais, néanmoins, d'une façon très faible.

Fond de l'œil gauche : papille atrophique d'un blanc gris (teinte d'atrophie tabétique), à bords très nets. Les vaisseaux ont conservé leur calibre normal. Pas d'œdème, pas de stase papillaire.

Fond de l'œil droit : la papille a le même aspect que la papille gauche, mais elle est plus blanche.

Paralysie des mouvements d'élévation des globes.

L'audition est normale.

Appareil génital. — La malade n'a jamais été réglée. Elle a eu, nous l'avons dit, des pertes blanches indolores et peu abondantes à plusieurs reprises, ainsi que des picotements au niveau

des seins. Elle a toujours des douleurs lombo-abdominales, à maximum siégeant dans les zones ovariennes.

Examen radiographique. — M. Infroit a bien voulu radiographier le crâne de notre malade. Il a obtenu un cliché sur lequel il a pu nous montrer que la selle turcique avait une dimension antéro-postérieure supérieure de moitié à la dimension normale. Il nous a, d'ailleurs, fait voir plusieurs radiographies de selles turciques normales et nous avons pu faire aisément la comparaison avec celle de notre malade.

En résumé, cette malade présente depuis l'âge de 12 ans :

1° Un accroissement considérable et progressif de sa taille avec disproportion entre les dimensions du tronc et celles des membres ;

2° Tous les signes indiqués comme révélant la présence d'une tumeur de l'hypophyse : céphalée à paroxysmes fréquents et à maximum siégeant au niveau des régions orbito-temporales : nausées, vomissements faciles, sensation vertigineuse, atrophie blanche des papilles sans œdème, etc.;

3° Une insuffisance thyroïdienne légère : constipation (du moins au début de l'affection), sensation de froid aux pieds très accusée, idées noires, absence de corps thyroïde à la palpation, adipose spéciale du tronc (attribuable aussi à l'insuffisance ovarienne), etc.;

4° Une insuffisance ovarienne : aménorrhée, douleurs lombo-abdominales, aspect infantile des mamelons, bassin à type masculin, développement insuffisant des poils du pubis et des aisselles, bouffées de chaleur avec sudation, adipose spéciale du tronc.

Cette malade présente, par conséquent, un syndrome

polyglandulaire caractérisé par de l'hyperactivité hypophysaire avec signes de tumeur pituitaire, de l'insuffisance ovarienne et de l'insuffisance thyroïdienne légère. L'hyperhypophysie domine ce syndrome, mais je ne songe pas à nier le rôle des glandes génitales dans ces troubles de développement. J'ai la conviction que les glandes génitales ont, dans la croissance, une fonction régulatrice ; sous l'influence de leur sécrétion interne, le corps prend des proportions harmonieuses, des proportions de maturité et s'oriente franchement vers le type masculin ou vers le type féminin. Je crois que, dans le gigantisme, il faut attribuer le processus hypertrophique à l'hyperhypophysie et les disproportions du corps à l'insuffisance génitale.

Obs. 3. — *Syndrome polyglandulaire par hyperhypophysie (avec dyshypophysie) et par insuffisance thyro-testiculaire (troubles giganto-acromégaliqes, obésité, polyurie, hypertension légère, etc.).* (Observation publiée en collaboration avec MM. L. RÉNON et R. MONIER-VINARD, le 5 février 1909.)

M. B..., 36 ans, garçon de bureau, entre à la Pitié le 6 janvier 1909, en raison de troubles multiples : obésité progressive, impuissance, polyurie avec polydypsie, affaiblissement accentué de la mémoire.

Antécédents héréditaires. — Son père et sa mère sont bien portants et de taille moyenne. Un frère est en bonne santé ; une sœur a subi l'amputation du sein.

Antécédents personnels. — Dans le jeune âge, il fut atteint de rougeole. Il présenta, pendant toute son enfance, des engelures aux mains et aux oreilles, engelures qui disparurent à l'adolescence.

Sa croissance se fit d'une façon normale, mais ses parents

remarquèrent que ses mains, ses pieds prenaient des dimensions disproportionnées avec la taille.

A 21 ans, lors du service militaire, il mesurait 1 m. 77 et pesait 66 kilogrammes. Son appétit génital ne s'éveilla que fort tardivement et le premier rapport sexuel n'eut lieu qu'à 26 ans. Jusqu'à cette époque, il n'avait eu que des désirs vagues, accompagnés d'érections rares et incomplètes.

A partir de ce moment, les rapports eurent lieu d'une manière très espacée (tous les trois ou quatre mois); la rareté des coïts tenait à l'absence de désirs vénériens.

A 28 ans, il prend la syphilis (chancre, roséole, plaques muqueuses).

Deux ans plus tard, ne présentant aucun accident éruptif, il se maria. Trois ans après, un enfant parfaitement sain naquit de ce mariage.

Il y a deux ans, on note l'apparition des troubles dont le malade se plaint actuellement : polydypsie, polyurie, augmentation anormale de poids, céphalée diffuse par accès. Il présenta en outre, mais temporairement, des troubles oculaires (diplopie, diminution de l'acuité visuelle); un ophtalmologiste attribua ces troubles à la syphilis. Il souffrit, à la même époque, de troubles de la mémoire de plus en plus marqués et il dut quitter son emploi. L'anaphrodisie était devenue absolue; il n'a eu aucun rapport sexuel depuis deux ans.

État actuel. — La température est normale et oscille entre 36°,8 et 37°,2. Le malade répond assez mal aux questions que, d'ailleurs, il ne comprend pas toujours.

Appareil digestif. — L'appétit est normal; les digestions sont relativement faciles.

La constipation est habituelle; elle est plus accentuée depuis les deux dernières années.

Le malade se plaint continuellement d'une soif vive qu'il ne réussit pas à étancher, malgré une absorption continue de liquide.

La langue est sèche; son volume est normal. Les gencives

sont rouges et un peu fongueuses. Le malade est atteint de pharyngite chronique. Les arcades dentaires et la voûte palatine ne présentent pas de déformation notable. Une dent de sagesse manque.

Le foie et la rate ont un volume normal.

Appareil respiratoire. — Le malade aurait de l'oppression après une marche un peu prolongée.

Appareil circulatoire. — Les bruits du cœur sont normaux. L'artère radiale présente 72 à 84 pulsations par minute.

La tension, au sphygmomanomètre de Potain, est de 18 à 19 centimètres. Au sphygmométroscope d'Amblard, la tension artérielle maxima est de 137 millimètres, la tension minima est de 120, la tension artério-capillaire est de 95.

L'examen du sang donne les résultats suivants :

Hématies.	4.580.000
Globules blancs.	6.200
Valeur globulaire	normale

Numération qualitative :

Polynucléaires neutrophiles.	66 p. 100
Polynucléaires éosinophiles.	1 —
Grands mononucléaires	8 —
Moyens mononucléaires	9 —
Lymphocytes.	16 —

Appareil urinaire. — La quantité des urines émises quotidiennement varie de 3 à 4 litres.

Analyse des urines :

Quantité émise dans les vingt-quatre heures : 3.000 grammes.

Réaction au tournesol : neutre.

Densité : 1005.

Urée : 3 gr. 903 par litre ; 15 gr. 22 dans les vingt-quatre heures.

Phosphates évalués en Ph^2O^5 : 0 gr. 354 par litre ; 1 gr. 38 dans les vingt-quatre heures.

Chlorures : 1 gr. 46 par litre ; 5 gr. 694 dans les vingt-quatre heures.

Dépôt dans l'urine : phosphates insolubles en raison du milieu neutre.

Ni sucre, ni albumine.

L'élimination du bleu de méthylène est absolument normale.

Appareil génital. — Les testicules ont un volume normal et ne présentent aucune lésion apparente.

L'anaphrodisie est totale : il n'y a ni érection ni pertes séminales.

Système nerveux. — Le malade a parfois de la céphalée légère. La mémoire n'a jamais été très fidèle, mais elle a beaucoup diminué depuis deux ans ; aussi le patient se trouve-t-il dans l'impossibilité d'exercer son métier de garçon de bureau.

Il ne suit qu'avec un intérêt très relatif les conversations des autres malades, se fâche promptement parce qu'il interprète mal les questions, rit sans motif appréciable. Ses voisins de salle ont remarqué son expression habituelle d'ahurissement.

Le sommeil est bon, sans cauchemars.

La sensibilité est normale ; la palpation n'est pas douloureuse. La malade craint beaucoup le froid.

Les réflexes tendineux et cutanés ne sont pas modifiés.

Organes des sens. — L'acuité visuelle est normale. Les pupilles sont inégales et présentent le signe d'Argyll. Le fond de l'œil et le champ visuel, examinés par M. le docteur Chaillous, ont leur aspect habituel.

Aspect extérieur :

Taille : 1 m. 77. Poids : 90 kilogrammes.

	Mètre
Hauteur de la tête, du vertex au menton	0 22
Hauteur du cou, du menton à la fourchette sternale. . .	0 10
Hauteur du tronc, de la fourchette sternale au pubis . .	0 53
Hauteur du pubis au bord interne du pied	0 92

A. — *Tête :*

Hauteur totale, du vertex au menton.	0 22
Hauteur du front	0 065

	Mètre
Hauteur du nez	0 07
Hauteur de la lèvre supérieure	0 025
Hauteur de la lèvre inférieure et du menton	0 045
Hauteur du pavillon de l'oreille	0 07
Circonférence maxima de la tête	0 58

B. — *Cou* :

Hauteur du cou, du menton à la fourchette sternale.	0 10
Circonférence du cou	0 40

C. — *Tronc* :

Hauteur du tronc, de la fourchette sternale au pubis.	0 53
Hauteur du tronc, de la fourchette sternale à l'ombilic.	0 38
Circonférence au niveau des reins.	1 03
Circonférence au niveau de l'ombilic.	1 07
Circonférence au niveau des hanches.	1 02

D. — *Membres supérieurs* :

Envergure	1 84
Distance acromio-olécranienne	0 34
Distance de l'olécrane à l'hypophyse styloïde du cubitus.	0 27
Distance du milieu du poignet à l'extrémité du médius.	0 21
Longueur du médius	0 09
Circonférence du bras à 0 m. 15 de l'olécrane.	0 30
Circonférence maxima de l'avant-bras	0 29

E. — *Membres inférieurs* :

Distance de l'épine iliaque antérieure et supérieure au bord externe de la plante du pied	1 08
Distance de l'épine iliaque antérieure et supérieure à la tête du péroné.	0 57
Distance de la tête du péroné à la pointe de la malléole externe	0 45
Longueur du pied	0 27
Circonférence de la cuisse à sa partie moyenne	0 55
Circonférence maxima de la jambe.	0 39

La tête a un volume normal. Le front est fuyant et la partie postéro-supérieure du crâne est nettement « en pointe ». Le massif facial est proéminent. Le nez est long et mince ; les lèvres sont épaisses et éversées, surtout l'inférieure. Les joues sont très chargées de graisse à leur partie inférieure et il y a un double menton très net. Le facies exprime le plus souvent une « hébétude douloureuse », le malade souffrant constamment de la soif.

Le cou est plutôt court. On ne trouve pas le corps thyroïde à la palpation.

Il y a une disproportion très marquée entre la longueur du tronc et celle des membres. L'envergure est de 1 m. 84 et les membres inférieurs ont une longueur de 1 m. 08 pour une taille totale de 1 m. 77. Les mains et les pieds sont longs, larges et épais.

Le pannicule adipeux, de développement normal au niveau du cou, est très épais dans la moitié inférieure du tronc (ventre et région lombaire). La doublure graisseuse des membres, d'importance assez considérable aux bras et aux cuisses, est relativement peu marquée aux avant-bras et aux jambes. La face dorsale des mains est grasse ; par contre, celle des pieds est maigre.

Au niveau du genou droit, se trouve une petite masse lipomateuse, douloureuse à la pression. Notons que le pannicule adipeux offre, en presque tous ses points, une consistance molle, rappelant celle des téguments des myxœdémateux.

Les seins sont très développés : nous insistons beaucoup sur ce symptôme.

La peau est sèche, légèrement squameuse. Les mains et les pieds sont froids, mais le malade n'éprouve pas de sensation continue de froid au niveau de ses extrémités.

Les cheveux ont un aspect normal. Les sourcils ont une épaisseur très réduite dans leur moitié externe.

La barbe manque : la moustache est peu fournie. Les poils du pubis ont une abondance plutôt inférieure à la normale ; les poils des aisselles sont très rares. Les ongles sont normaux.

Examen radiographique. — M. Infroit a eu l'obligeance de radiographier le crâne de notre malade. La selle turcique a des dimensions nettement supérieures à la normale; les apophyses clinoides antérieures et postérieures sont très visibles et ont leur inclinaison habituelle. La paroi du crâne est épaisse, mais cette épaisseur est inégale et variable. Le sinus frontal est agrandi.

Ponction lombaire. — On obtient un liquide clair, ne donnant pas de culot à la centrifugation.

L'examen cytologique révèle la présence de six à vingt lymphocytes par champ d'immersion, ainsi que celle de grands mononucléaires et de grandes cellules en voie de destruction.

En résumé, ce malade présente :

1° Une disproportion très nette entre la longueur du tronc et celle des membres, une augmentation de volume de la selle turcique, une paroi crânienne d'épaisseur considérable et inégale, des sinus frontaux agrandis;

2° Un facies très analogue à celui des myxœdémateux, des sourcils peu développés, de la gingivite, de la pharyngite, de la constipation opiniâtre; des extrémités épaisses, froides et légèrement cyanosées; de la torpeur intellectuelle, des troubles profonds de la mémoire, une absence totale de corps thyroïde à la palpation;

3° Une anaphrodisie absolue; des seins volumineux;

4° Une obésité surtout localisée à la face et à la moitié inférieure du tronc, obésité dont l'apparition a coïncidé avec celle de la polydypsie et de la polyurie (la proportion de l'urée, des phosphates, des chlorures étant inférieure à la normale avec densité uri-

naire de 1.005, et cela sans aucun signe de néphrite);

5° Une tension artérielle de 18 à 19 au sphygmonomètre de Potain; une tension maxima de 137 et une tension minima de 120 au sphygmométroscope d'Amblard (le sang ayant sa composition normale);

6° Une inflammation chronique légère des méninges et un signe d'Argyll très accentué, sans altération des réflexes tendineux et cutanés, ces symptômes étant la conséquence d'une syphilis contractée il y a huit ans et régulièrement soignée.

Nous pouvons attribuer la disproportion qui existe entre le tronc et les membres, l'anaphrodisie, le développement exagéré des seins à l'insuffisance testiculaire. Gingivite, pharyngite, constipation opiniâtre, développement insuffisant des sourcils, hypothermie et cyanose légère des extrémités, torpeur intellectuelle, troubles de la mémoire pourront rentrer dans le cadre de l'hypothyroïdie. La diminution de l'urée se voit chez les myxœdémateux. Mais à quel trouble glandulaire attribuer spécialement la diminution des phosphates et surtout celle des chlorures? Nous ne pouvons pas encore le dire à l'heure actuelle.

Les proportions considérables de la selle turcique révélées par la radiographie nous font voir, d'une façon indéniable, une augmentation très grande du volume de l'hypophyse. Nous avons donc le droit de supposer que le malade a une glande pituitaire fonctionnant d'une façon anormale, ce qui éclaire la pathogénie de certains symptômes restés inexpliqués jusqu'ici. Ce sujet a une paroi crânienne épaisse, mais inégale, des

sinus frontaux agrandis, des mains et des pieds volumineux: tous ces signes se rencontrent chez les géants et les acromégaliques. Notre malade a eu, à sa période de croissance, cette acromégalie des adolescents signalée par MM. Brissaud et Meige. Il est permis de croire que cette poussée ostéogénique s'est effectuée sous la dépendance d'une véritable crise d'hyperactivité hypophysaire. Les glandes génitales, nettement insuffisantes dès la puberté, n'ont pas eu le pouvoir de modérer le développement, pour maintenir l'harmonie des diverses proportions du corps.

Les extraits hypophysaires provoquent la polyurie. Les physiologistes ont montré clairement le fait dans leurs expériences. M. Parisot, nous-même, d'autres auteurs avons vu l'opothérapie hypophysaire avoir une action analogue chez l'homme. On sait, d'autre part, que la polyurie se rencontre fréquemment chez les acromégaliques et les géants. Enfin, MM. Haushalter et Lucien ont rapporté l'histoire d'une enfant atteinte de polyurie simple et dont la seule lésion était un tubercule de l'hypophyse et, de son côté, M. Rosenhaupt a rencontré une tumeur de l'hypophyse dans un cas de diabète insipide. Les signes subjectifs et objectifs de néphrite faisant totalement défaut chez ce malade, il est logique d'attribuer la polyurie à l'hyperhypophysie. L'hypertension légère que ce sujet présente, peut s'expliquer aisément par la puissante action hypertensive que possède l'hypophyse et par l'action stimulante que la glande pituitaire paraît exercer sur la surrenale.

Quant à l'obésité, elle est comparable, à tous les points de vue, à cette adipose spéciale décrite par les auteurs allemands sous le nom de dégénérescence adiposo-génitale : nous savons que cette obésité a diminué dans certains cas après l'hypophysectomie subtotale et a été améliorée dans d'autres cas par la médication pituitaire. Je crois qu'il faut incriminer chez cet homme l'hyperfonctionnement pituitaire et non l'hypofonctionnement, car les autres signes cliniques (troubles ostéogéniques, polyurie, hypertension, etc.) plaident en faveur de l'hyperactivité. L'hyperhypophysie aurait, en cette circonstance, provoqué l'adipose par action indirecte, en « supprimant » l'activité génitale (voir le chapitre précédent) et en accentuant l'hypothyroïdie. Les phénomènes mécaniques de compression (atrophie papillaire, hémianopsie, etc.) manquent complètement, car l'hypertrophie de la glande n'est pas assez considérable pour constituer une véritable tumeur pituitaire.

Troubles ostéogéniques, obésité, hypertension légère, polyurie sont imputables à l'hyperhypophysie ; la composition du sang est normale, ce qui ne fait que confirmer le diagnostic.

Quelle a été, dans cette histoire pathologique complexe, l'action de la syphilis ? Il est difficile de l'établir, car les différents troubles glandulaires s'étaient montrés avant son apparition. Il est possible, toutefois, que la syphilis ait accentué les lésions glandulaires, car l'adipose, l'impuissance absolue, la polyurie, etc., sont postérieures à la contamination.

Obs. 4. — Insuffisance ovarienne. Hyperthyroïdie succédant à une phase d'hypothyroïdie paroxystique de quatre années. Syndrome acromégalique (observation publiée par MM. LÉOPOLD LÉVI et HENRI DE ROTHSCHILD).

Malade de 39 ans, très intelligente.

Son père est mort à 54 ans, d'une attaque de paralysie. Il était sous le coup d'une méningo-myélite. Sa mère vivante est arthritique. Elle est atteinte d'entérite muco-membraneuse.

Elle-même fut sujette aux angines herpétiques dans son enfance. Elle contracte à 17 ans une fièvre typhoïde, à la suite de laquelle elle aurait perdu la mémoire géographique ; aurait eu une fièvre muqueuse (?) à 30 ans¹ ; fut soignée à 22 ans pour une scarlatine, qui s'accompagna d'albuminurie, et eut consécutivement des douleurs dans les poignets, les coudes, les genoux. A 25 ans, elle s'est plainte d'une déviation de la colonne vertébrale, qui ne s'est trouvée bien solide que 5 ans après. En 1899, elle fut 6 mois étendue pour une arthrite du cou-de-pied, resta dans une gouttière.

En 1900, elle fut opérée à Toulouse pour un rein mobile, suite d'accident. Le docteur Tapy lui fit la néphropexie. Pendant la convalescence apparurent des troubles nerveux. Il y a 4 ans, elle eut à se faire soigner pour une migraine ophtalmique dont les crises se prolongèrent deux ans.

Il y a 3 ans, elle se plaignit d'entérite, avec menace d'appendicite. Elle est en général constipée et rejette des mucosités.

Depuis dix mois, à la suite de la grippe, il se développe des marbrures sur le corps qui ne s'effacent pas complètement à la pression.

Janvier 1906. — Elle vient se plaindre des symptômes suivants:

Depuis deux ou trois ans, les règles, tout en survenant tous les mois, sont peu abondantes. Elle ressent des bouffées de chaleur la semaine qui précède les règles.

Il existe des palpitations faciles. Elle a peine à monter les escaliers, est facilement essoufflée, ressent parfois une douleur atroce derrière le sternum.

La région cervicale antérieure est un peu développée.

Elle a des marbrures formant de légers réseaux, un peu saillants par places, rougeâtres, sur les membres supérieurs et inférieurs.

A certains égards son tempérament a changé.

La malade a passé en effet par une période de $\frac{1}{4}$ ans pendant laquelle elle était extrêmement frileuse ; elle devait se couvrir quand elle passait d'une classe dans une autre. Elle était pendant ce temps moins maîtresse d'elle-même, avait peu de volonté, était indécise, énervée. Elle eut une légère gêne de la parole, entendait mal par moments. Elle perdit ses cheveux, eut de nombreuses angines herpétiques, était facilement enrhumée. A cette période a succédé celle dans laquelle elle se trouve actuellement. Elle a toujours chaud, éprouve des bouffées de chaleur, ressent des congestions du visage. Elle ne supporte pas d'être enfermée. Pendant ce temps, le travail cérébral s'accomplit avec une facilité très grande. Les fonctions intellectuelles sont très actives et ne s'accompagnent d'aucune fatigue.

Il existe toute une série de phénomènes qu'on arrive à interpréter après de longues conversations avec la malade et grâce aux explications précises qu'elle fournit de ses sensations.

Il lui semble qu'il y a comme une sorte d'éclatement du côté des tympans, comme si l'on faisait des insufflations continuelles, comme si l'air était sous pression.

La malade ressent le passage de l'air dans les trompes d'Eustache, et elle a l'impression que ses diverses muqueuses sont épaissies.

Elle a eu autrefois une sinusite du maxillaire supérieur et pense avoir actuellement une sorte de sinusite chronique des diverses cavités de la face.

Ge qui cadre avec cette idée, c'est que le docteur Bonnier a constaté chez elle un épaississement de la muqueuse pituitaire avec rhinite hypertrophique.

D'autre part, la malade présente des épaississements de consistance fibreuse au niveau des mastoïdes. Les veines superfi-

cielles de la région cervicale sont dures et gonflées. Elle a un épaissement apparent de la première phalange de l'index gauche. Nous l'avons fait radiographier à ce sujet par le docteur Brunier. Il n'existe à ce niveau qu'un épaissement des parties molles.

Elle se plaint en même temps d'hyperesthésie des os. Elle ressent des craquements en permanence dans la tête, le nez, les oreilles, une sensation de pression profonde contre la tête.

Elle a pris, avant que nous la voyions, de l'iodure de potassium et de la thyroïdine, qui ont augmenté tous ses maux.

Tels sont les faits. Comment les interpréter ?

Voici une malade qu'il est facile d'étiqueter nerveuse et même neurasthénique. Elle se plaint de toutes sortes de sensations, certaines contradictoires, d'autres difficiles à classer et à reconnaître. Essayons cependant :

1^{er} fait. — Bien qu'agée de 39 ans, la malade a des troubles de ménopause précoce (règles peu abondantes, bouffées de chaleur).

2^e fait. — Elle éprouve des palpitations, une grande activité cérébrale qui ne s'accompagne pas de fatigue, des sensations de chaleur, un gonflement thyroïdien.

Ce sont là des signes d'une hyperthyroïdie qui a succédé à une période de 4 ans d'hypothyroïdie avec frilosité, aboulie, rhumes faciles, angines herpétiques, chute des cheveux.

3^e fait. — En outre existent des phénomènes de gonflement de la peau, des vaisseaux cutanés, des muqueuses, des tissus fibreux, qui font pour le moins penser à un processus voisin de l'acromégalie.

On peut rapprocher de cette observation les phénomènes polyglandulaires observés chez beaucoup de femmes enceintes : troubles ovariens, hyperthyroïdie, hyperhypophysie ou dyshypophysie se manifestant par des ostéophytes, l'épaississement des doigts, de la face, etc.

§ 2. — **Syndromes polyglandulaires
avec hypohypophysie.**

Les syndromes polyglandulaires avec hypohypophysie sont extrêmement nombreux ; l'observation de myasthénie bulbo-spinale publiée par Cl. Vincent et par moi (hypohypophysie avec troubles ovariens) en constitue un bel exemple. Les infantiles dont l'histoire a été rapportée par MM. Babinski, Hueter, Vigouroux et Delmas, Raymond, Curshing, Nazari, etc., avaient des syndromes polyglandulaires avec hypohypophysie (insuffisance génitale, hypoactivité hypophysaire, souvent hypothyroïdie). Toutes les infections, toutes les intoxications, en frappant la totalité ou la plupart des glandes vasculaires sanguines, provoquent l'apparition de syndromes polyglandulaires plus ou moins marqués dans lesquels l'insuffisance pituitaire peut occuper une place d'importance variable : les tuberculeux pulmonaires chroniques, comme MM. Claude et Gougerot, nous-même et d'autres l'avons fait remarquer, sont atteints de ces syndromes polyglandulaires complexes. L'insuffisance hypophysaire est très fréquente, plus fréquente qu'on ne le suppose, mais le diagnostic ne

s'en fait pas « par évidence » : il faut chercher ce trouble systématiquement, méthodiquement, en tenant compte des diverses propriétés de l'hypophyse et du tableau que j'ai établi à la fin du chapitre précédent. Les résultats fournis par l'opothérapie pituitaire facilitent souvent ce diagnostic, surtout dans les maladies dystrophiques.

QUATRIÈME PARTIE

LES INDICATIONS DE LA MÉDICATION HYPOPHYSAIRE (OPOTHÉRAPIE DIRECTE ET INDIRECTE. OPOTHÉRAPIE SIMPLE ET ASSOCIÉE).

L'action de l'extrait hypophysaire en thérapeutique est due à un triple mécanisme : cet extrait agit sur l'organisme en qualité de « drogue » possédant des propriétés déterminées ; en outre, il stimule ou régularise la sécrétion de la glande pituitaire du sujet traité ; enfin, il exerce, sur les autres glandes, une influence stimulatrice (surrénale ?) ou modératrice (thyroïde, glandes génitales). En un mot, comme mon maître, M. L. Rénon et moi l'avons indiqué, l'emploi de l'extrait hypophysaire, comme celui des autres extraits glandulaires, correspond à un double but : à côté de l'opothérapie directe dans laquelle on désire que l'extrait pituitaire agisse sur l'hypophyse ou supplée à son manque de sécrétion, se place l'opothérapie indirecte dans laquelle on cherche à stimuler ou à modérer la fonction d'une ou plusieurs glandes. Mais à l'opothérapie hypophysaire simple, nous devons ajouter l'opothérapie hypophysaire associée. Cette dernière méthode répond à une double indication : d'une part, il est logique d'opposer une opothérapie polyglandulaire à une insuffisance polyglandulaire (insuffisances hypophyso-ovarienne, hypo-

physo-ovaro-thyroïdienne, etc.) et, d'autre part, on se trouve parfois dans l'obligation d'atténuer certains des effets de l'extrait employé : on associe, par exemple, l'extrait thyroïdien à l'extrait pituitaire, de manière à annihiler plus ou moins complètement l'influence modératrice que l'hypophyse possède sur le corps thyroïde. Mon maître, M. L. Rénon et moi n'avons pas inventé l'opothérapie associée connue depuis très longtemps ; nous revendiquons seulement l'honneur d'avoir appliqué systématiquement cette médication et d'avoir vulgarisé sa valeur thérapeutique.

Ces principes généraux étant posés, examinons successivement ces différents points.

Opothérapie hypophysaire directe. — L'opothérapie hypophysaire directe trouvera son indication dans tous les cas où l'on voudra élever la tension artérielle, ralentir le pouls, augmenter la diurèse, supprimer les sensations pénibles de chaleur et les sudations profuses, améliorer l'appétit et le sommeil, faire disparaître l'asthénie, atténuer certains troubles psychiques, exercer sur la nutrition et le développement une action stimulatrice ; en résumé, l'opothérapie hypophysaire devra être prescrite lorsque l'on fera le diagnostic certain ou probable d'insuffisance pituitaire (1). On trouvera dans le chapitre II de la troisième partie (Les Extraits hypophysaires dans les maladies) les indications spéciales

(1) Je rappelle que l'extrait d'hypophyse a des effets hypertenseurs moins accentués que ceux de l'extrait surrénal, mais beaucoup plus prolongés.

de l'opothérapie hypophysaire directe dans les infections, les cardiopathies, etc. On obtiendra presque constamment une élévation accentuée de la pression artérielle; aussi, dans tous les cas où l'on observera une tension élevée en se servant du sphygmomanomètre de Potain, du sphygmosignal de M. Vaquez, du pulso-cardioscope de M. Lagrange, du sphygmométroscope de M. Amblard, devra-t-on s'abstenir soigneusement de prescrire la médication hypophysaire. En outre, quand le malade présentera des troubles acromégalo-gigantiques, du diabète insipide, il sera nécessaire de surveiller le traitement pituitaire avec grand soin, car troubles acromégalo-gigantiques et diabète insipide ne pourront qu'être aggravés par l'extrait d'hypophyse; la même réflexion s'applique aux obésités d'origine pituitaire indirecte.

Opothérapie hypophysaire indirecte. — L'extrait hypophysaire donnera dans l'hyperthyroïdie et dans la maladie de Basedow d'excellents résultats; il n'en sera pas de même dans les goitres basedowifiés dont les symptômes (l'hypotension exceptée) ont généralement résisté à l'opothérapie pituitaire). L'association hémato-éthyroïdine-extrait d'hypophyse a eu de bons effets.

Opothérapie associée. — Lorsque le malade examiné présentera une insuffisance polyglandulaire, on associera l'extrait d'hypophyse aux extraits correspondant aux autres insuffisances. Mais pourra-t-on associer sans danger l'extrait d'hypophyse à tous les autres extraits?

L'association hypophyso-thyroïdienne et l'association hypophyso-ovarienne n'ont donné que des résultats favorables ; par contre, je ne saurais conseiller l'emploi de l'association surréno-hypophysaire, car elle n'a, dans l'expérimentation, causé que des effets fâcheux. Surrénale et hypophyse ont toutes les deux un effet hypertenseur ; leur association produit une élévation de la tension trop accentuée et surtout trop brutale. Si l'emploi simultané de l'extrait hypophysaire et de l'extrait surrénal doit être évité, l'emploi successif de ces deux extraits est logique, spécialement dans les infections prolongées comme la tuberculose pulmonaire chronique.

Quand on administrera de l'extrait hypophysaire total ou de l'extrait de lobe postérieur à un malade atteint d'insuffisance hypophysaire et possédant une activité thyroïdienne atteignant à peine la normale, on atténuera l'insuffisance hypophysaire, mais on transformera probablement l'hypofonctionnement relatif de la thyroïde en un hypofonctionnement accentué. Pour éviter cet inconvénient, on ajoutera à l'extrait hypophysaire l'extrait thyroïdien, qui stimulera le corps thyroïde et annihilera plus ou moins complètement l'effet modérateur exercé par la substance pituitaire sur cette glande. L'extrait ovarien aura une propriété analogue ; nous avons vu, en effet, que cet extrait active la sécrétion thyroïdienne (expérience de M. Hallion, planche IV ; expérience personnelle, chapitre IX, deuxième partie ; obs. 1 de ce chapitre).

Des règles à observer dans la prescription et la surveillance du traitement hypophysaire. — Avant de prescrire la médication opothérapique, il faut examiner le malade organe par organe ; noter exactement le pouls, la pression artérielle, les éliminations urinaires, le poids ; établir les antécédents personnels et héréditaires ; procéder à l'examen du sang, au dosage de l'hémoglobine et à la numération des globules rouges et des leucocytes. Lorsqu'on est en possession de tous ces éléments, on cherche à savoir si le malade a un trouble de fonctionnement hypophysaire et s'il a, en outre, des altérations sécrétoires d'une ou plusieurs autres glandes. Si le syndrome est polyglandulaire, on s'efforce de dépister la glande dont l'activité est la plus modifiée ainsi que celle dont les troubles ont été les premiers en date. Quand l'insuffisance hypophysaire domine le tableau clinique, on institue la médication pituitaire et on contrôle son action non seulement par l'examen clinique (variations de la tension, du pouls, etc.), mais aussi par l'examen des urines et du sang. Lorsque les résultats obtenus sont insuffisants ou que des signes d'hypothyroïdie provoquée, etc., font leur apparition, on associe l'hypophyse à d'autres extraits soit pour compléter son action, soit pour « supprimer » son influence modératrice thyroïdienne, etc. Cette association est maintenue pendant trois à quatre semaines, puis on revient à l'opothérapie hypophysaire simple. L'évolution de la maladie montre s'il faut ou non reprendre le traitement combiné. Dans certains cas, l'emploi de plusieurs glandes n'est indispensable

qu'une seule fois ou par périodes discontinues ; dans d'autres, l'association s'impose pendant toute la durée de l'opothérapie.

L'hypertension est, nous le savons, une contre-indication absolue à l'emploi de l'extrait d'hypophyse. La substance pituitaire élève la tension artérielle ; il est nécessaire de surveiller cette hypertension provoquée, car il serait dangereux de faire monter la tension à un niveau trop élevé et surtout de la maintenir à ce chiffre pendant longtemps. On se base sur l'élévation de tension que l'on a obtenue, pour suspendre plus ou moins vite le traitement pituitaire ; des malades ont pu suivre cette médication pendant des mois sans aucune interruption ; d'autres, au contraire, ont dû abandonner l'extrait au bout de 8 jours pour ne le reprendre que beaucoup plus tard, la tension ayant gardé son chiffre élevé pendant 15 jours et plus après la cessation du traitement. Il est impossible de fixer la durée des périodes opothérapiques ; on doit, chez chacun des malades, se baser sur les variations de la pression, mais en se rappelant que la tension artérielle, dans le cours de la médication pituitaire, gagne rapidement un chiffre élevé, s'y maintient peu de temps, puis retombe à un niveau plus ou moins supérieur au point de départ.

Posologie. — L'extrait de lobe postérieur ne nous ayant donné que des résultats un peu plus accentués que ceux de l'extrait total, je conseille d'utiliser l'extrait total d'hypophyse qui est le plus facile à préparer et le moins coûteux. L'extrait de lobe antérieur n'a

encore produit aucun effet opothérapique appréciable : son emploi reste à l'étude.

On prescrira des doses faibles et des doses moyennes et on n'aura recours aux doses fortes que dans des cas exceptionnels. Les doses faibles et moyennes maintiennent l'hypophyse du sujet traité en hyperactivité pendant un laps de temps indéterminé ; les doses fortes, au contraire, ne tardent pas à mettre la glande pituitaire dans un état d'épuisement absolu ou relatif et surtout risquent d'élever trop fortement et trop rapidement la tension. Il importe de ménager la glande pituitaire des malades et de ne pas exposer ces derniers aux accidents consécutifs à l'hypertension.

Nous avons l'habitude d'administrer chaque jour 0 gr. 10 à 0 gr. 40 d'un extrait total dont 0 gr. 80 correspondent environ à une glande fraîche de bœuf ; notre dose maxima ne dépasse donc pas une demi-glande fraîche de bœuf par jour.

La quantité prescrite est fractionnée en doses de 0 gr. 10 et chacune de ces doses est absorbée au début du repas soit en cachet, soit délayée dans un peu d'eau ou de lait ; nous maintenons un intervalle de six heures entre une ingestion et la suivante, de façon à obtenir une action thérapeutique continue. Quand nous employons l'opothérapie associée, les extraits prescrits sont pris simultanément.

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

L'hypophyse comprend deux lobes : un lobe antérieur et un lobe postérieur. Les examens histologiques normaux et pathologiques établissent que le lobe antérieur possède une activité sécrétoire considérable et que le lobe postérieur semble dénué de toute fonction glandulaire. La physiologie et l'opothérapie, au contraire, montrent que les extraits préparés avec le lobe postérieur ont des effets aussi accentués qu'indiscutables, tandis que les extraits préparés avec le lobe antérieur ne donnent aucun résultat apparent.

§ 1. — Recherches expérimentales.

1° Les produits sécrétés par l'hypophyse ont une composition chimique encore mal déterminée.

2° La toxicité des extraits pituitaires est très faible; elle est plus accentuée pour les extraits de lobe postérieur que pour les extraits totaux et surtout que pour les extraits de lobe antérieur.

3° L'extrait total et l'extrait de lobe postérieur provoquent l'élévation de la pression artérielle, augmentent l'amplitude des battements cardiaques et ralenti-

tissent le poulx ; la vaso-constriction généralisée qu'ils déterminent, est très marquée et très prolongée au niveau du corps thyroïde. L'effet hypertenseur de l'hypophyse est moins accentué que celui de la surrénale, mais sa durée est beaucoup plus grande.

4° Sous l'influence de l'extrait pituitaire total ou de l'extrait de lobe postérieur, le rein, après une courte période de vaso-constriction, présente une vaso-dilatation remarquable et la polyurie s'établit. Ces extraits sont de puissants diurétiques.

5° Les extraits hypophysaires ont, sur les fibres musculaires, une action indéniable, très analogue sans doute à celle de l'extrait surrénal ; mais les expériences n'ont pas encore établi ce fait d'une manière suffisante.

6° Les extraits pituitaires paraissent stimuler le métabolisme, modifier l'excrétion de l'azote, du phosphore, du calcium, etc. ; de nouvelles expériences sont indispensables.

7° Les extraits hypophysaires ont une influence stimulatrice sur le développement et la croissance ; les résultats expérimentaux publiés jusqu'à ce jour conduisent à des conclusions inverses, car les physiologistes ont mis en usage des doses trop fortes et par conséquent trop toxiques ; la technique devra être modifiée.

8° L'extrait pituitaire total provoque, au niveau des organes, les modifications suivantes :

Hypersécrétion de l'hypophyse ; cette hyperactivité conduit à l'épuisement, si l'on emploie des doses fortes ou des doses moyennes très répétées.

Transformation de l'activité thyroïdienne ; hypofonc-

tionnement frappant toutes les propriétés thyroïdiennes ou, du moins, certaines d'entre elles.

Hypertrophie et hyperplasie des surrénales ; cette hyperépinéphrie aboutit à l'hypoépinéphrie dans les traitements prolongés.

Congestion de la zone péricapsulo-hépatique des lobules du foie et dégénérescence granulo-graisseuse surtout accentuée au niveau de leur zone périphérique.

Congestion légère du rein ; augmentation du volume des glomérules ; altérations protoplasmiques légères des cellules des tubuli contorti.

Congestion pulmonaire fréquente.

Aucune modification de la rate.

Aucune lésion vasculaire nette ; hypertrophie du cœur dans les traitements prolongés.

Aucune altération des glandes génitales pour la majorité des auteurs (ce dernier point demande une nouvelle étude).

L'extrait de lobe postérieur donne des résultats identiques, mais plus marqués et absolument constants.

L'extrait de lobe antérieur met l'hypophyse en hyperactivité légère, ne modifie pas la surrénale. La thyroïde présente un aspect de plein fonctionnement et même d'hyperfonctionnement. Le foie et les reins offrent des lésions identiques à celles que produisent les deux autres extraits, mais moins accentuées. La rate est légèrement congestionnée. L'appareil cardiovasculaire est complètement indemne.

Le traitement hypophysaire semble accroître, passagèrement du moins, le nombre des hématies.

L'intensité de ces effets varie avec le mode d'administration de l'extrait; elle est maxima pour les injections intra-veineuses, moindre pour les injections intrapéritonéales et les injections sous-cutanées, moindre encore pour le traitement par ingestion.

Les extraits hypophysaires provoquent l'apparition des lésions organiques grâce à une triple action: une action hypertensive, une action toxique et une action spécifique.

9° Le rôle antitoxique de l'hypophyse est probable, mais n'a pas encore été démontré d'une façon directe.

10° L'association de l'extrait surrénal à l'extrait hypophysaire total ou à l'extrait de lobe postérieur est dangereuse. L'extrait surrénal apporte un coefficient toxique considérable et, surtout, son action hypertensive propre s'ajoute à l'action hypertensive du produit hypophysaire, ce qui produit des désordres circulatoires considérables.

Dans l'association ovaro-hypophysaire, l'extrait ovarien supprime plus ou moins complètement l'effet spécial que l'extrait hypophysaire total et l'extrait de lobe postérieur possèdent sur le corps thyroïde.

Dans l'association thyro-hypophysaire, l'extrait thyroïdien annule en tout ou en partie l'action spécifique exercée par l'extrait pituitaire total et l'extrait de lobe postérieur sur le corps thyroïde, et l'extrait total et l'extrait de lobe postérieur, de leur côté, empêchent la production de la cachexie thyroïdienne.

11° L'hypophyse s'hypertrophie et s'hyperplasie généralement après la thyroïdectomie, la parathyroïdecto-

mie, l'ablation des capsules surrénales ou la castration ; cette hypertrophie est due à une réaction toxique et à la rupture de l'équilibre interglandulaire.

12° L'insuffisance hypophysaire par hypophysectomie présente les caractères suivants : abattement, apathie, diminution croissante de la force motrice surtout dans le train postérieur, secousses musculaires, dyspnée, anorexie, amaigrissement progressif aboutissant à une cachexie mortelle.

L'insuffisance hypophysaire par sérum hypophyso-toxique (F. Masay) est caractérisée par les symptômes suivants : amaigrissement par régression musculaire et disparition graduelle du pannicule adipeux ; affaiblissement musculaire très accentué ; affaissement du train postérieur, démarche plantigrade, écartement des membres, courbure du dos ; modifications du squelette (?).

§ 2. — Recherches cliniques.

1° L'extrait hypophysaire employé aux doses que j'indiquerai plus loin n'a aucune toxicité réelle. L'extrait total et l'extrait de lobe postérieur ont une action bien caractérisée ; l'extrait de lobe antérieur ne produit aucun effet apparent.

2° L'extrait hypophysaire (extrait total ou extrait de lobe postérieur) employé comme médicament opothérapique élève la tension artérielle, ralentit le pouls, augmente la diurèse, supprime les sensations pénibles de chaleur et les sudations profuses, améliore l'appétit et le sommeil, fait disparaître l'asthénie, atténue certains trou-

bles psychiques, exerce sur la nutrition, ainsi que sur le développement osseux et musculaire en particulier, une action stimulatrice très nette et, enfin, a probablement un rôle antitoxique.

3° L'hypophyse présente des altérations variables (hyperactivité, hypoactivité, dysactivité) dans les affections les plus diverses : infections aiguës et chroniques, intoxications, néphrites, artério-sclérose, maladies d'origine glandulaire interne, maladies dystrophiques, etc. Ces lésions pituitaires n'existent jamais ou presque jamais à l'état isolé ; des troubles sécrétoires de la thyroïde, des surrénales, des glandes génitales, etc. leur sont généralement associés.

4° En se basant sur les données de l'expérimentation, de l'anatomie pathologique, de la clinique et de l'opothérapie, on peut établir les tableaux suivants :

Insuffisance hypophysaire et dyshypophysie : Hypotension, tachycardie, sensations pénibles de chaleur, sudations profuses, oligurie, anorexie, asthénie, troubles de la nutrition (amaigrissement ; obésité dans certains cas ; troubles trophiques, etc.), troubles psychiques, insomnie, troubles de la croissance (arriération physique et mentale), diminution de la résistance aux intoxications (?), signes spéciaux de compression intracranienne dus à la présence d'une tumeur pituitaire.

Hypertrophie : Hypertension, polyurie, glycosurie, troubles de la nutrition (amaigrissement ; souvent, obésité par action indirecte, etc.) ; nombre des hématies égal ou supérieur à la normale ; processus hypertrophique du développement (gigantisme, acro-

mégalie), troubles psychiques, somnolence, presque constamment insuffisance génitale, fréquemment hypothyroïdie, signes spéciaux de compression intracrânienne dus à la présence d'une tumeur pituitaire.

5° Les syndromes d'insuffisance pituitaire et surtout d'hyperhypophysie ne se rencontrent pour ainsi dire jamais à l'état isolé ; on se trouve généralement en présence de syndromes polyglandulaires avec prédominance hypophysaire ou sans prédominance hypophysaire.

§ 3. — Les indications de la médication hypophysaire.

1° L'action de l'extrait hypophysaire sur l'organisme est due à un triple mécanisme : l'extrait hypophysaire agit sur l'organisme en qualité de « drogue » possédant des propriétés déterminées, stimule ou régularise la sécrétion de la glande pituitaire du sujet traité et, enfin, exerce sur les autres glandes une influence stimulatrice ou modératrice.

2° A côté de l'opothérapie directe dans laquelle on désire que l'extrait pituitaire agisse sur l'hypophyse ou supplée à son manque de sécrétion, se place l'opothérapie indirecte, dans laquelle on cherche à stimuler ou à modérer la fonction d'une ou plusieurs autres glandes.

3° L'opothérapie hypophysaire directe trouvera son indication dans tous les cas où l'on voudra élever la tension artérielle, ralentir le pouls, augmenter la diurèse, supprimer les sensations pénibles de chaleur et les sudations profuses, améliorer l'appétit et le sommeil,

faire disparaître l'asthénie, atténuer certains troubles psychiques, exercer sur la nutrition et le développement une action stimulatrice ; en résumé, l'opothérapie hypophysaire sera prescrite dans tous les cas où l'on fera le diagnostic certain ou probable d'insuffisance hypophysaire. On devra s'abstenir de cette médication chez les malades qui auront de l'hypertension.

4° L'opothérapie hypophysaire indirecte sera surtout utile dans l'hyperthyroïdie.

5° On associera certains extraits à l'extrait hypophysaire soit pour combattre plus efficacement des insuffisances polyglandulaires, soit pour atténuer certains des effets spécifiques de la substance pituitaire (action sur la thyroïde, etc.). L'association hypophyso-surrénale sera évitée.

6° On utilisera de préférence l'extrait total, car il est, à dose égale, presque aussi actif que l'extrait de lobe postérieur ; en outre, il est plus facile à préparer et par conséquent moins coûteux. Les propriétés du lobe antérieur sont encore trop mystérieuses pour que l'on puisse, à l'heure actuelle, se servir utilement de son extrait dans la pratique.

7° La dose quotidienne d'extrait total que l'on conseillera ne devra pas, sauf dans des cas exceptionnels, correspondre à plus d'une demi-glande fraîche de bœuf. Le malade sera étroitement surveillé dans le cours du traitement ; la pression artérielle sera prise régulièrement et on se basera sur elle pour augmenter ou diminuer les doses, pour suspendre ou reprendre la médication.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- Achard (M.).** — *Recherches cliniques sur le cœur, le pouls et la tension artérielle dans quelques convalescences.* Thèse de Montpellier, 1906.
- Alaïze (P.).** — *Le rôle de la fonction interne de l'ovaire et les essais d'opothérapie ovarienne en pathologie nerveuse et mentale.* Thèse de Montpellier, 1906.
- Alquier (L.) et Schmiegeld.** — Deux tumeurs de l'hypophyse. Étude histologique. *L'Encéphale*, an. II, mai 1907, n° 5, p. 536-543.
- Alquier (L.) et Touchard (P.).** — Lésions des glandes vasculaires sanguines dans deux cas de sclérodémie généralisée. *Archives de Méd. exp. et d'Anat. pathol.*, septembre 1907, n° 5, p. 687-696.
- Azam (J.).** — *Syndrome d'insuffisance hypophysaire au cours des maladies toxi-infectieuses.* Thèse de Paris, 1907.
- Babinski.** — Tumeur du corps pituitaire sans acromégalie et avec arrêt de développement des organes génitaux. *Soc. de Neurologie*, 7 juin 1900.
- Baduel (A.).** — Lésions vasculaires produites par l'extrait d'hypophyse. *Il Policlinico*, 5 juillet 1908. *Sez prat.* an. XV, fascicule 27, p. 855.
- Barnabo (V.).** — Sur les rapports entre la glande interstitielle du testicule et les glandes à sécrétion interne. *Il Policlinico*, mars 1908, vol. XV, fasc. 3, p. 134-144.
- Bartels.** — Sur les rapports des lésions de la région de l'hypophyse avec les troubles du développement et les troubles génitaux (Dystrophie adipo-génitale). *Société des naturalistes et des médecins de Strasbourg*. Séance du 6 décembre 1907.
- Baudouin (A.).** — Myotonie congénitale (maladie d'Oppenheim). *Semaine médicale*, 22 mai 1907, n° 21, p. 244-244.
- Bayon.** — Examen de l'hypophyse, de l'épiphyse et des nerfs périphériques dans un cas de crétinisme. *Neurol. Centralblatt*, 15 février 1905, n° 4, p. 146-150.

- Béclère.** — Le traitement médical des tumeurs hypophysaires, du gigantisme et de l'acromégalie par la radiothérapie. *Bulletins de la Soc. Méd. des Hôpitaux*. Séance du 19 février 1909, p. 274-293.
- Bernhardt (M.).** — La faiblesse ou flaccidité musculaire congénitale (Myohypotonie, Myotonia congenita). *Neurol. Centralblatt*, n° 1, 2 janvier 1907, p. 2-14.
- Bernard (L.).** — Du rôle des glandes surrénales dans les états pathologiques. *Ass. franç. pour l'avanc. des sciences*, Reims, août 1907.
- Boinet.** — Résultats éloignés de 75 ablations des deux capsules surrénales. *Soc. de Biologie*, 9 mars 1895.
- Borchart.** — Glycosurie hypophysaire et ses rapports avec le diabète dans l'acromégalie. *Zeitsch. f. klin. Med.*, 1908, LXVI, 3-4.
- Borgherini (A.).** — Myasthénie grave. *Accademia medica di Padova*, 15 mars 1907.
- Bregman (L.) et Steinhaus (J.).** — Deux cas de tumeurs de l'hypophyse et de la région hypophysaire. *Journ. de Neurologie*. Bruxelles, n°s 16 et 17, 1907.
- Brunet (Laurent).** — *État mental des acromégaliques*. Thèse de Paris, 1899.
- Burchard (Oscard).** — Acromégalie et Myxœdème. *Saint-Petersburg medicinishe Wochenschrift*, 1901, n° 44, p. 481.
- Burr (Charles-W.) et Riessmann (David).** — Un cas de tumeur pituitaire sans acromégalie. *The Journal of nervous and mental disease*, 1899, vol. XXVI, n° 4, p. 24.
- Cagnetto (G.).** — Contribution à l'étude de l'acromégalie, surtout au point de vue de ses rapports avec les tumeurs de l'hypophyse. *Virchow's Arch.*, 1907, CLXXVII, 2.
- Cagnetto (G.).** — Hypophyse et acromégalie. *Arch. per le Scienze mediche*, vol. XXXI, 1907, n° 3, p. 80-98.
- Calderara (A.).** — Myxœdème par atrophie du corps thyroïde avec hypertrophie de l'hypophyse. *Giornale della R. Accademia di medicina di Torino*, juillet-août 1907.
- Carraro (A.).** — Etude comparée des effets produits par des injections d'extrait d'hypophyse et de capsules surrénales. *Arch. per le scienze med.*, 1908, XXXII, fasc. I, p. 42-81.
- Caselli (A.).** — *Physiopathologie de la glande pituitaire*, 1900.
- Caselli (A.).** — Hypophyse et glycosurie. *Rivista sper. di freniatria e med. leg. d. al.*, an. XXXVII, 15 avril 1900, fasc. I, p. 120.
- Caselli (A.).** — Influence de la fonction de l'hypophyse sur le développement de l'organisme. *Rivista sper. di freniatria e med. leg. d. Alien*, an. XXXVII, 15 avril 1900, fasc. I, p. 176.

- Castiglioni Giovanni.** — Un nouveau cas d'acromégalie amélioré par l'opothérapie hypophysaire. *Gazzetta medica Italiana*, 23 mars 1905.
- Cerletti (U.).** — Effets des injections de suc de l'hypophyse sur l'accroissement somatique. *Arch. ital. de biologie*, vol. XLVII, 20 avril 1907, fasc. I, p. 123-124.
- Cestan (R.) et Halberstadt.** — Epithélioma kystique de l'hypophyse sans hypertrophie du squelette. *Revue Neurologique*, 30 décembre 1903, p. 1180-1183.
- Cimoroni (A.).** — Hypertrophie de l'hypophyse chez les animaux éthyroïdés. *R. Accademia medica di Roma*, 25 novembre 1906.
- Cimoroni (A.).** — Sur l'hypertrophie de l'hypophyse cérébrale chez les animaux thyroïdectomisés. *Arch. ital. de biologie*, XLVIII, 1907, p. 387-400.
- Claude.** — Syndrome d'hyperfonctionnement des glandes vasculaires sanguines chez les acromégaliens. *Société de biologie*, 28 octobre 1905.
- Claude (H.).** — Acromégalie sans gigantisme. *L'Encéphale*, mars 1907, an. II, n° 3, p. 295-298.
- Claude (H.) et Gougerot (H.).** — Les syndromes d'insuffisance pluriglandulaire. Leur place en nosographie. *Revue de médecine*, 1908, n° 10, p. 861-877 et n° 11, p. 950-969.
- Claude et Gougerot.** — Insuffisance pluriglandulaire endocrinienne (premier mémoire). *Journ. de Phys. et de Path. gén.*, n° 3, 15 mai 1908, p. 468-480.
- Claude et Gougerot.** — Insuffisance pluriglandulaire endocrinienne (deuxième mémoire). *Journ. de Phys. et de Path. gén.*, n° 3, 15 mai 1908, p. 505-518.
- Claude (H.) et Vincent (Cl.).** — Un cas de myasthénie bulbo-spinale avec atrophie musculaire localisée et phénomènes se rattachant peut-être à une insuffisance surrénale. *Soc. de Neurologie*, 2 juillet 1908.
- Claude (H.) et Vincent (Cl.).** — Seconde présentation d'un cas de myasthénie bulbo-spinale. *Soc. de Neurologie*, 3 décembre 1908.
- Claude (H.) et Schmiegeld (A.).** — Etude de 17 cas d'épilepsie au point de vue de l'état des glandes à sécrétion interne. *Soc. de biologie*, 11 juillet, 18 juillet, 31 juillet 1908 et *Congrès de Dijon*, août 1908.
- Claude (H.) et Schmiegeld (A.).** — Les glandes à sécrétion interne chez les épileptiques. *L'Encéphale*, 1909, n° 1, 10 janvier, p. 1-31.
- Clunet J.).** — Accidents cardiaques au cours d'un cancer thyroïdien

- basedowifié (Réaction parathyroïdienne, hypophysaire et surrénale). *Archives des maladies du cœur*, n° 4, avril 1908, p. 232-245.
- Comte (Louis)**. — *Contribution à l'étude de l'hypophyse humaine et de ses relations avec le corps thyroïde*. Thèse de Lausanne, 1898.
- Conti (A.) et Curti (O.)**. — Extrait pituitaire, son action sur la circulation. *Bullet. Sc. Méd.*, Bologne, novembre 1906.
- Cramer (W.)**. — Note sur l'action des extraits d'hypophyse sur l'œil de grenouille énucléé. *Quarterly Journal of Experimental Physiology*, 1908, 1, 189.
- Cyon (De)**. — Traitement de l'acromégalie par l'hypophysine et l'organothérapie rationnelle. *Académie de médecine*, 22 novembre 1898.
- Cyon (De)**. — *Les Nerfs du cœur*. Paris, 1905.
- Cyon (De)**. — Les fonctions de l'hypophyse et de la glande pinéale. *Académie des sciences*, 22 avril 1907.
- Danlos, Apert et Lévy-Frankel**. — Cyphose hérédofamiliale à début précoce. Anomalies multiples (mamelons surnuméraires, incisives de troisième dentition, acromégalo-gigantisme) chez plusieurs membres de la famille. *Société médicale des hôpitaux*, 26 mars 1909.
- Debove**. — Du diabète hypophysaire. *Journal des praticiens*, n° 50, 12 décembre 1908.
- Delille (Arthur) et Vincent (Cl.)**. — Myasthénie bulbo-spinale traitée par l'opothérapie (hypophyse et ovaire). Amélioration considérable, rapide et progressive. *Soc. de Neurologie*, 7 février 1907.
- Dercum (F.-X.) et Mc Carthy (D.-J.)**. — Autopsie d'un cas d'adipose douloureuse. *American Journal of the medical Sciences*, 1902, p. 994-1006.
- Dide (M.) (d'Auxerre)**. — Les glandes vasculaires sanguines chez les aliénés. *Congrès de Dijon*, août 1908.
- Erdheim et Stumme**. — Les modifications de l'hypophyse dans la grossesse. *Berlin. klin. Woch.*, 25 mai 1908.
- Etienne (G.) et Parisot (J.)**. — Action sur l'appareil cardio-vasculaire des injections répétées d'extrait d'hypophyse. *Archives de méd. expérimentale*, 1908, n° 4, p. 423.
- Etienne (G.) et Parisot (J.)**. — Athérome aortique et extrait d'hypophyse. *Réunion biologique de Nancy*, 7 avril 1908.
- Etienne (G.) et Parisot (J.)**. — Le rôle de l'élévation de la pression artérielle dans l'étiologie de l'athérome. *Journ. de phys. et de path. générale*, n° 6, 15 novembre 1908, p. 1055-1065.
- Exner**. — Extirpation de l'hypophyse pour adénome malin, suivie d'amélioration. *Société des médecins de Vienne*, 15 janvier 1909.
- Favorski (A.-V.)**. — Traitement de l'acromégalie. *Clinique neuro-*

- logique de Kazan, 23 février 1899. Analysé in *Revue Neurologique*, 1900.
- Fichera.** — Hypertrophie du corps pituitaire consécutive à la castration. *Il policlinico*, sez. chirurg., juin et juillet 1905.
- Fontanel (P.).** — *L'Asthénie motrice bulbo-spinale*. Thèse de Lyon 1905.
- Franchini (G.).** — Contribution à l'étude de l'acromégalie. *Rivista sperimentale di Freniatria*, décembre 1907, vol. XXXIII, fasc. 4, p. 888-932.
- Franchini (G.) et Giglioli (G.-J.).** — Encore sur l'acromégalie. *Nouvelle iconographie de la Salpêtrière*, 1908, n° 5, p. 325-348.
- Francillon (M.).** — *Essai sur la puberté chez la femme*. Thèse de Paris, 1905.
- Fuchs (A.).** — Diagnostic précoce des tumeurs de l'hypophyse. *Wiener klinische Wochenschr.*, 5 février 1903.
- Garbini (Guido).** — La structure et la fonction de l'hypophyse dans quelques formes graves, congénitales ou acquises, de psychopathie. *Rivista di patologia nervosa e mentale*, vol. X, octobre 1905, n° 10, p. 449-464.
- Garbini (Guido).** — Contribution clinique et anatomo-pathologique à la connaissance du myxœdème post-opératoire, avec considérations spéciales sur la fonction de l'hypophyse. *Rivista di patologia nervosa e mentale*, vol. XI, décembre 1906, fasc. 12, p. 553-580.
- Garnier et Thaon.** — De l'action de l'hypophyse sur la pression artérielle et le rythme cardiaque. *Journ. de phys. et de path. gén.*, mars 1906, pp. 254-257.
- Garnier et Thaon.** — Recherches sur l'ablation de l'hypophyse. *Société de biologie*, séance du 20 avril 1907.
- Gauckler et Roussy.** — Sur un cas d'acromégalie avec lésions associées de toutes les glandes vasculaires sanguines. *Revue neurologique*, 1905, p. 356.
- Gaussel.** — Un cas d'acromégalie. *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière*, an. XIX, n° 4, juillet-août 1906, p. 391-398.
- Gauthier (de Charolles).** — *Les Médications thyroïdiennes*. Paris, 1902.
- Gemelli (A.).** — Contribution à la physiologie de l'hypophyse. *Archivio di fisiologia*, vol. III, novembre 1905, fasc. 4.
- Gemelli (A.).** — Les processus de la sécrétion de l'hypophyse des mammifères. *Arch. italiennes de biologie*, 1907, vol. XLVII, fasc. II, p. 185-204.
- Gemelli (A.).** — Nouvelle contribution à la connaissance de la fonction de l'hypophyse. *Società milanese di medicina e biologica*, 13 décembre 1907.

- Gentes (L.).** — Lobe nerveux de l'hypophyse et sac vasculaire. *Réunion biologique de Bordeaux*, 5 mars 1907.
- Gentes (L.).** — L'hypophyse des vertébrés. *Réunion biologique de Bordeaux*, 2 juillet 1907.
- Gentes (L.).** — La glande infundibulaire des vertébrés. *Réunion biologique de Bordeaux*, 2 juillet 1907.
- Ghedini (G.).** — Adipose non douloureuse. *Gazzetta degli ospedali e delle cliniche*, an. XXVIII, 29 décembre 1907, n° 156, p. 1639.
- Gilbert-Ballet.** — Sur un cas d'association de gigantisme et de goitre exophtalmique. *Soc. de Neurologie*, 12 janvier 1903.
- Gilbert-Ballet et Delherm.** — Traitement du goitre exophtalmique. Rapport fait au IX^e Congrès français de médecine, 14-16 octobre 1907.
- Gilbert-Ballet et Laignel-Lavastine.** — Note sur l'hyperplasie des glandes à sécrétion interne (hypophyse, thyroïde, surrénale) trouvée à l'autopsie d'une acromégalique. *Soc. de neurologie*, 9 juillet 1904.
- Grafts (L.-M.).** — Influence des glandes à sécrétion interne sur le métabolisme. *The Journal of the American medical Association*, 18 janvier 1908, vol. L, n° 3, p. 193.
- Gramegna (A.).** — Un cas d'acromégalie traité par la radiothérapie. *Revue neurologique*, n° 1, 15 janvier 1909, p. 15-17.
- Grenet et Tanon.** — Acromégalie et diabète. *Soc. de Neurologie*, séance du 10 janvier 1907.
- Guerrini (G.).** — Sur la fonction de l'hypophyse. *Lo Sperimentale*, année LVIII, pp. 837-882, ou *Arch. ital. de biologie*, t. XLIII, 1905, fasc. 1, p. 1-10.
- Guerrini (G.).** — Sur une hypertrophie secondaire expérimentale de l'hypophyse. *Arch. ital. de biologie*, t. XLIII, 1905, fasc. 1, p. 10-17.
- Guillain et Alquier.** — Etude anatomo-pathologique d'un cas de maladie de Dercum. *Archives de méd. expér.*, n° 5, septembre 1906, p. 680-687.
- Hallion.** — Effets vaso-dilatateurs de l'extrait ovarien sur le corps thyroïde. *Société de biologie*, 6 juillet 1907.
- Hallion et Alquier.** — Modifications histologiques des glandes à sécrétion interne par ingestion prolongée d'extrait d'hypophyse. *Soc. de Biologie*, 4 juillet 1908.
- Hallion et Carrion.** — Sur l'essai expérimental de l'extrait opothérapique d'hypophyse. *Société de thérapeutique*, 13 mars 1907.
- Halmagrand.** — *État actuel de l'infantilisme*. Thèse de Paris, 1907.

- Haushalter et Lucien (M.).** — Polyurie simple et tubercule de l'hypophyse. *Revue Neurologique*, 15 janvier 1908, n° 1, p. 1-6.
- Herring (T.).** — Effets de la thyroïdectomie sur la glande pituitaire des mammifères. *Quarterly Journal of experimental physiology*, 1908, vol. I, n° 3, p. 281.
- Herring (T.).** — Action de l'extrait pituitaire sur le cœur et la circulation de la grenouille. *The Journal of Physiology*, 1904, XXXI, p. 428.
- Herring (T.).** — Contribution à l'étude de la physiologie comparée du corps pituitaire. *Quarterly Journal of experimental physiology* 1908, vol. I, n° 3, p. 261.
- Herring (T.).** — La structure histologique de l'hypophyse des mammifères. *Quarterly Journal of experimental physiology*, 1908, vol. I, n° 2, p. 121-191.
- Hochenegg (M.).** — Ablation des tumeurs de l'hypophyse. *Société des médecins de Vienne*, 25 février 1909.
- Howell (W.-H.).** — Les effets physiologiques de l'hypophyse cérébrale et du corps infundibulaire. *The Journal of Experimental Medicine*, 1898, vol. III, p. 245-258.
- Jeandelize et Parisot.** — De la pression artérielle dans le goitre et l'insuffisance thyroïdienne. *IX^e Congrès français de médecine*, Paris, 14-16 octobre 1907.
- Joris (H.).** — La nature glandulaire du lobe postérieur de l'hypophyse. *Bulletin de la Soc. des Sciences Méd. de Bruxelles*, avril 1908.
- Kollarits.** — Tumeurs de l'hypophyse sans acromégalie. *Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk.*, 1905, t. XXVIII, p. 88-105.
- Kuh (Sydney).** — Le traitement de l'acromégalie par le corps pituitaire. *Journ. of the Amer. Med. Association*, 4^{er} février 1902, p. 295.
- Lafond (M.).** — *Sclérodémie et corps pituitaire*. Thèse de Lyon, 1901-1902.
- Laignel-Lavastine (M.).** — Des troubles psychiques par perturbation des glandes à sécrétion interne. *XVIII^e Congrès des médecins aliénistes et neurologistes*. Dijon, 3-8 août 1908.
- Laignel-Lavastine (M.).** — La corrélation des glandes à sécrétion interne et leurs syndromes pluriglandulaires. *Gazette des Hôpitaux*, 1908, n° 131, p. 1563.
- Laignel-Lavastine (M.).** — Les troubles glandulaires dans les syndromes neuro-psychiques. *Tribune médicale*, 12 septembre 1908, p. 565.
- Launois.** — *Recherches sur la glande hypophysaire de l'homme*. Thèse de Sciences, Paris, 1904.

- Launois et Esmein (Ch.).** — Essai d'interprétation du syndrome de Basedow. *IX^e Congrès français de médecine*, 14-16 octobre 1907.
- Launois et Roy.** — *Étude biologique sur les géants*. Paris, 1904.
- Lawrence (J.).** — Hypertrophie du corps pituitaire sans acromégalie. *Société pathologique de Londres in The British medical Journal*, 8 avril 1899, p. 851.
- Léopold Lévi et Henri de Rothschild.** — Contribution à l'opothérapie hypophysaire. *Soc. de Neurologie*, 7 février 1907.
- Léopold Lévi et Henri de Rothschild.** — Sur un cas de myopathie atrophique progressive ou de myatonie amélioré par l'opothérapie hypophysaire. *Société de Neurologie*, 6 juin 1907.
- Léopold Lévi et Henri de Rothschild.** — *Études sur la physiopathologie du corps thyroïde et de l'hypophyse*. Paris, 1908.
- Léopold Lévi et Henri de Rothschild.** — Hyperthyroïdie basedowienne. Sa base anatomique. Sa représentation histo-chimique. *Société de Biologie*, 19 décembre 1908.
- Lépine (R.).** — *Le Diabète sucré*. Paris, 1909.
- Lévi-Sirugue.** — Atonie musculaire congénitale. *Gazette des hôpitaux*, 6 février 1909, n^o 15, p. 173-177.
- Lewis (J.-D.).** — Hyperplasie des cellules chromophiles de l'hypophyse comme cause de l'acromégalie. *Bulletin of the John Hopkins Hospital*, vol. XVI, mai 1905, n^o 170, p. 157-165.
- Livon (Ch.).** — Sécrétions internes. Glandes hypertensives. *Société de Biologie*, 22 janvier 1898.
- Livon (Ch.).** — Sécrétions internes. Glandes hypotensives. *Société de Biologie*, 29 janvier 1898.
- Livon (Ch.).** — Corps pituitaire et tension sanguine. *Société de Biologie*, 4 mars 1899.
- Livon (Ch.).** — Sur le rôle de l'hypophyse. *Réunion biologique de Marseille*, 17 juin 1907.
- Livon (Ch.).** — Présentation d'un chien hypophysectomisé. *Réunion biologique de Marseille*, 18 février 1908.
- Livon (Ch.).** — Inexcitabilité de l'hypophyse. *Réunion biologique de Marseille*, 10 juillet 1908.
- Livon (Ch.).** — Pénétration par la voie nerveuse de la sécrétion interne de l'hypophyse. *Réunion biologique de Marseille*, 15 décembre 1908.
- Livon (Ch.).** — Contribution à la physiologie de l'hypophyse. *Journal de physiol. et de pathol. gén.*, 15 janvier 1909, n^o 1, p. 16-27.
- Lockhart Mummery (P.) et Legge Symes (W.).** — Sur la production expérimentale et le contrôle de l'atonie vasculaire du shock

- chirurgical. *The British medical Journal*, 19 septembre 1908, p. 786-790.
- Lucien (M.)**. — Considérations anatomo-pathologiques sur l'athrepsie. *Réunion biologique de Nancy*, 27 janvier 1908.
- Lucien (M.) et Parisot (J.)**. — Variations pondérales de l'hypophyse consécutivement à la thyroïdectomie. *Réunion biologique de Nancy*, séance du 8 décembre 1908.
- Lyman Green (Ch.)**. — Acromégalie associée avec des symptômes de myxœdème. *New York medical Journal*, octobre 1903.
- Magnus et Schafer**. — Action des extraits pituitaires sur le rein. *Proceedings of the physiological Society*, 20 juillet 1901.
- Mairet et Bosc**. — Recherches sur les effets de la glande pituitaire administrée aux animaux, à l'homme sain et aux épileptiques. *Arch. de physiologie*, 1896, p. 600-613.
- Malcolm (John)**. — Sur l'influence de la substance pituitaire sur le métabolisme. *The Journal of Physiology*, vol. XXX, 1904, p. 270-280.
- Mandlebaun (F.-S.) et Celler (H.-L.)**. — Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique de la myasthénie grave. *Journ. of experim. medicine*, 1908, X, 3.
- Marburg (O.)**. — L'adiposité cérébrale : contribution à la pathologie de la glande pinéale. *Wien. med. Wochens.*, 28 novembre 1908.
- Marinesco**. — Trois cas d'acromégalie traités par des tablettes de corps pituitaire. *Société médicale des Hôpitaux*, 8 novembre 1895.
- Marinesco**. — Contribution à l'étude de la myasthénie grave pseudo-paralytique. *Semaine médicale*, 2 septembre 1908, p. 421.
- Masay (F.)**. — *L'Hypophyse. Etude de Physiologie pathologique*. Thèse de Bruxelles, 1908.
- Messedaglia**. — Acromégalie et gigantisme viscéral. *Morgagni*, mai 1908.
- Minerbi et Alessandri**. — Acromégalie avec syndrome de Stokes-Adams et énorme hypertension artérielle. *Accademia delle scienze mediche e naturali di Ferrara*, 11 janvier 1908.
- Modena (G.)**. — Un cas d'acromégalie avec myxœdème suivi d'autopsie. *Annuario del Manicomio provinciale di Ancona*, 1903.
- Monano (Lo) et Van Rynberk**. — Recherches sur la fonction de l'hypophyse cérébrale. *Rivista mensile di Neuropathologia psichiatrica*, Rome, 1901, n° 9, p. 2-15; n° 10, p. 2-16.
- Monguzzi (Umberto)**. — La réaction myasthénique dans la neurasthénie traumatique. *Gazzetta medica Lombarda*, an. LXVI, 11 février 1907, n° 6, p. 58.
- Narboute**. — *L'Hypophyse cérébrale et sa signification pour l'orga-*

- nisme. Saint-Pétersbourg, 1903. Analysé in *Rev. Neurologique*, 1904.
- Nazari (A.).** — Contribution à l'étude anatomo-pathologique des kystes de l'hypophyse cérébrale et de l'infantilisme. *II Policlinico*, vol. XIII-M, octobre 1906, fasc. 40, p. 445-460.
- Nobécourt (P.) et Léon Tixier.** — La pression artérielle dans la scarlatine de l'enfant. *Journ. de phys. et de pathol. gén.*, 15 mai 1908, n° 3, p. 494-504.
- Novi (I.).** — Amygdale pharyngée et hypophyse. *Società medico-chirurgica di Bologna*, 15 février 1908.
- Oliver et Schafer.** — Sur l'action physiologique des extraits de corps pituitaire et de certains autres organes glandulaires. *The Journal of Physiology*, 1895, vol. XVIII, p. 277-279.
- Osborne (W.-A.) et Swale Vincent.** — Les Effets physiologiques des extraits de tissu nerveux. *The Journal of Physiology*, vol. XXV, 1899-1900, p. 282-294.
- Pal.** — Action de l'extrait d'hypophyse. *Société des médecins de Vienne*, 4 décembre 1908.
- Parhon (C.).** — Pathogénie et traitement de l'acromégalie. *Revista médica*, n° 2, 1905.
- Parhon (C.).** — Considérations sur le rôle des altérations endocrines dans la pathogénie de la dégénérescence. *Congrès de Dijon*, août 1908.
- Parhon et Golstein (M.).** — *Les Sécrétions internes*. Paris, 1909.
- Parhon (C.) et Zalplacta (J.).** — Sur un cas de gigantisme précoce avec polysarcie excessive. *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière*, an XX, n° 1, janvier-février 1907, p. 91-96.
- Parhon (C.) et Urechie (C.).** — Note sur les effets de l'opothérapie hypophysaire dans un cas de syndrome de Parkinson. *Société de Neurologie*, 7 novembre 1907.
- Parhon (C.) et Golstein (M.).** — Recherches anatomo-pathologiques sur la glande thyroïde et l'hypophyse dans deux cas de rhumatisme chronique. *Congrès de Dijon*, août 1908.
- Parisot (J.).** — Action de l'extrait d'hypophyse dans la maladie de Basedow. *IX^e Congrès français de médecine*, 14-16 octobre 1907.
- Parisot (J.).** — *Pression artérielle et glandes à sécrétion interne*. Paris, 1908.
- Parisot (J.).** — Hypertension artérielle, hypertrophie cardiaque, hyperplasies hypophysaire et surrénale. *Archives des maladies du cœur*, n° 7, juillet 1908, p. 426-435.
- Patta (A.).** — Contribution critique et expérimentale à l'étude de l'action des extraits d'organes sur la fonction circulatoire. *Arch.*

- ital. de biologie*, 1907, vol. XLVIII, fasc. 2, p. 210, paru le 7 mars 1908.
- Paulesco.** — *L'Hypophyse du cerveau*. Paris, 1908.
- Pepere (A.).** — Sur les modifications de structure du tissu parathyroïdien. *Arch. de Méd. expériment.*, n° 1, 1908, p. 21-62.
- Perrin (M.) et Jeandelize (P.).** — Sur la posologie des produits opothérapiques. *IX^e Congrès français de médecine*, Paris, 14-16 octobre 1907.
- Pirone (R.).** — Sur la structure et sur les phénomènes sécrétoires de l'hypophyse. *Archivio di fisiologia*, vol. II, fasc. 1, p. 60-75.
- Pirone (R.).** — L'hypophyse dans la rage. *Arch. de méd. expériment.*, n° 5, septembre 1906, p. 688-694.
- Pitres (A.).** — Sur un cas de paralysie asthénique diffuse post-grippale. *Journal de médecine de Bordeaux*, 11 octobre 1903.
- Ponfick.** — Myxœdème et hypophyse cérébrale. *Zeits. f. Klin. Med.*, 1899, Bd. XXXIII, II. 4, p. 1.
- Prandi (T.).** — Syndrome myasthénique post-typhoïdique. *Gazzetta degli ospedali delle cliniche*, an. XXVIII, 13 janvier 1907, n° 6, p. 53.
- Presbèanu (N.).** — *De l'Hypophyse dans l'acromégalie*. Thèse de Paris 1909.
- Proust (R.).** — La Chirurgie de l'hypophyse. *Journal de chirurgie*, n° 7, 7 octobre 1908, p. 665-680.
- Raymond.** — Sur un cas de tumeur de la base de l'encéphale. *Leçons sur les maladies du système nerveux*, t. V, p. 139-171.
- Raymond.** — *La Myasthénie bulbo-spinale*. (Leçons faites à la Salpêtrière), 1906.
- Raymond et Lejonne (P.).** — Deux cas de myasthénie bulbo-spinale. *Société de Neurologie*, 5 avril 1906.
- Rénon (L.).** — *Le Traitement pratique de la tuberculose pulmonaire*. Paris, 1908.
- Rénon (L.).** — Action de l'opothérapie associée sur le syndrome de Basedow. *Académie de médecine*, 5 mai 1908.
- Rénon (L.).** — Les syndromes polyglandulaires et l'opothérapie associée. *Journal des praticiens*, juillet 1908, p. 465.
- Rénon (L.) et Azam.** — Maladie de Basedow traitée par l'opothérapie hypophysaire. *Société médicale des hôpitaux*, 24 mai 1907.
- Rénon (L.) et Delille (Arthur).** — Sur quelques effets opothérapiques de l'hypophyse. *Société de thérapeutique*, 22 janvier 1907.
- Rénon (L.) et Delille (Arthur).** — Opothérapie hypophysaire et maladies toxi-infectieuses. *Société de thérapeutique*, 23 avril 1907.
- Rénon (L.) et Delille (Arthur).** — De l'utilité d'associer les médications opothérapiques. *Société de thérapeutique*, 12 juin 1907.

- Rénon (L.) et Delille (Arthur).** — L'insuffisance hypophysaire et la myocardite. *IX^e Congrès français de médecine*. Paris, 14-16 octobre 1907.
- Rénon (L.) et Delille (Arthur).** — Sur les effets des extraits d'hypophyse, de thyroïde, de surrénale, d'ovaire employés en injections intra-péritonéales chez le lapin. (Injections simples et combinées) 1^{re} note. *Société de biologie*, 13 juin 1908.
- Rénon (L.) et Delille (Arthur).** — Insuffisance thyro-ovarienne et hyperactivité hypophysaire (troubles acromégaliqes). Amélioration par l'opothérapie thyro-ovarienne; augmentation de l'acromégalie par la médication hypophysaire. *Société médicale des hôpitaux*, 19 juin 1908.
- Rénon (L.) et Delille (Arthur).** — Sur les effets des extraits d'hypophyse, de thyroïde, de surrénale, d'ovaire employés en injections intra-péritonéales chez le lapin (injections simples et combinées) 2^e note. *Société de Biologie*, 28 novembre 1908.
- Rénon (L.) et Delille (Arthur).** — La médication hypophysaire dans les cardiopathies. *Société de thérapeutique*, 9 décembre 1908.
- Rénon (L.) et Delille (Arthur).** — L'opothérapie indirecte. *Société de Biologie*, 16 janvier 1909.
- Rénon (L.), Delille (Arthur) et Monier-Vinard (R.).** — Syndrome polyglandulaire par hyperactivité hypophysaire (gigantisme avec tumeur de l'hypophyse et par insuffisance thyro-ovarienne). *Société médicale des hôpitaux*, 4 décembre 1908.
- Rénon (L.), Delille (Arthur) et Monier-Vinard (R.).** — Syndrome polyglandulaire par dyshypophysie et par insuffisance thyro-testiculaire. *Société médicale des hôpitaux*, 5 février 1909.
- Roux (J.).** — Sclérodémie et corps pituitaire. *Revue neurologique*, 1902, p. 721-723.
- Sabrazes (J.) et Bonnes (J.).** — Examen du sang dans l'acromégalie. *Réunion biologique de Bordeaux*, 4 avril 1905.
- Sainton (P.) et Ferrand (J.).** — L'adipose douloureuse ou maladie de Dercum. *Gazette des hôpitaux*, 1903, n^o 96, p. 957.
- Sainton (P.).** — Les troubles psychiques dans les altérations des glandes à sécrétion interne. *L'Encéphale*, 1906, n^{os} 3 et 4.
- Sainton (P.).** — Pathogénie et traitement du goitre exophtalmique. *IX^e Congrès français de médecine*, 14-16 octobre 1907.
- Sainton (P.) et Rathery (F.).** — Myœdème et tumeur de l'hypophyse. *Soc. méd. des hôpitaux*, séance du 8 mai 1908.
- Sajous (de M.).** — Les sécrétions internes; l'appareil hypophyséo-surrénal; son rôle à l'état normal et à l'état pathologique. *IX^e Congrès français de médecine*. Paris, 14-16 octobre 1907.

- Salmon.** — L'hypophyse et la pathogénie de la maladie de Basedow. *Revue de Médecine*, 10 mars 1903.
- Salvioli et Carraro.** — Sur la physiologie de l'hypophyse. *Archivio per le scienze mediche*, 1907, vol. XXXI, p. 242-294.
- Satre (A.).** — Sur un cas d'insuffisance hypophysaire traité avec succès par l'opothérapie. *Dauphiné médical*, n° 8, août 1907.
- Schafer et Herring.** — Action des extraits hypophysaires sur les reins. *Philosophical Transaction of the Royal Society of London*, série B, v. CXCIX, p. 1-29.
- Schmiergeld (A.).** — Les glandes à sécrétion interne dans la paralysie générale. *L'Encéphale*, an. II, novembre 1907, n° 11, p. 501-509.
- Schmiergeld (A.).** — Lésions des glandes à sécrétion interne dans deux cas d'alcoolisme chronique. *Archives de médecine expér. et d'anat. pathol.*, janvier 1909, n° 1, p. 75-85.
- Shafer et Swale Vincent.** — Les effets physiologiques des extraits de corps pituitaire. *The Journal of Physiology*, 1899, vol. XXV, p. 87-97.
- Silvestrini.** — Sur l'action de l'extrait aqueux du lobe postérieur de l'hypophyse sur la pression sanguine et le cœur. *Rivista critica di clinica medica*, Firenze, 1905.
- Silvestrini et Baduel (A.).** — Recherches pour préciser quelle est la partie active du lobe postérieur de l'hypophyse. *Istituto umbro di Scienze et Lettere*, 23 mai 1907.
- Soca (B.).** — Sur un cas de sommeil prolongé pendant sept mois par tumeur de l'hypophyse. *Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière*, an. XIII, mars-avril 1900, n° 2, p. 101-115.
- Sollier et Chartier.** — L'opothérapie ovarienne et hypophysaire dans certains troubles mentaux. *Congrès de Dijon*, août 1908.
- Souques.** — Acromégalie. *Traité de médecine* BOUCHARD-BRISAUD, 2^e édition, t. X, p. 490.
- State (J.).** — *La Forme douloureuse de l'acromégalie*. Thèse de Paris, 1900.
- Teissier (P.) et Tanon (L.).** — La pression artérielle dans la scarlatine de l'adulte. *Journal de phys. et de path. gén.*, 15 mai 1908, p. 481-494.
- Thaon (P.).** — *L'Hypophyse à l'état normal et dans les maladies*. Thèse de Paris, 1907.
- Thaon (P.).** — Note sur la sécrétion de l'hypophyse et ses vaisseaux évacuateurs. *Société de Biologie*, 27 avril 1907.
- Thompson et Johnston.** — Sur les effets du traitement pituitaire. *Journal of physiology*, 1905-1906, vol. XXXIII, n° 3, p. 189-197.

-
- Thumin (M.).** — Antagonisme de l'hypophyse et des ovaires. *Société de médecine de Berlin*, 17 mars 1909.
- Tilney (F.).** — Un cas de myasthénie grave pseudo-paralytique avec adénome du corps pituitaire. *Neurographs*, New-York, 20 mars 1907, vol. I, n° 4, p. 20-46.
- Tramonti (E.).** — Contribution clinique à l'étude de l'acromégalie. *Il Policlinico*, septembre 1906, vol. XIII-M, p. 399-417.
- Trerotoli.** — Action de l'extrait aqueux du lobe postérieur de l'hypophyse chez les cardiaques et les néphritiques. *Rivista critica di clinica medica*, 10 août 1907, n° 32, p. 512-516; 17 août 1907, n° 33, p. 528-532.
- Urechia (C.-J.).** — Action de l'extrait hypophysaire en injections intra-péritonéales. *Réunion biologique de Bucarest*, 16 juillet 1908.
- Vassale.** — L'hypophyse dans le myxœdème et dans l'acromégalie. *Rivista sperimentale di Freniatria et Med. leg. d. Alien. ment.*, an. XXXVIII, 30 août 1902, fasc. 2 et 3, p. 25-39.
- Vigouroux et Delmas.** — Infantilisme. *Bulletin de la Société anatomique*, 1906, p. 686.
- Widal, Roy et Froin.** — Un cas d'acromégalie sans hypertrophie du corps pituitaire avec formation kystique dans la glande. *Revue de Médecine*, an. XXVI, 10 avril 1906, n° 4, p. 313-328.
- Zanetti (G.).** — Sur les paralysies des nouveau-nés et sur la myotonie généralisée d'Oppenheim. *La Clinica moderna*, an. XII, 13 juin 1906, n° 24, p. 282.
-

Vu :

Le Président de la Thèse,
DIEULAFOY.

Vu :

Le Doyen,
LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages.
INTRODUCTION.	1

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER. — NOTIONS SUR LA MORPHOLOGIE, LA STRUCTURE ET LE PROCESSUS SÉCRÉTOIRE DE L'HYPOPHYSE	7
CHAPITRE II. — COMPOSITION CHIMIQUE DE L'HYPOPHYSE. LES EXTRAITS HYPOPHYSAIRES	18

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

CHAPITRE PREMIER. — TOXICITÉ DES EXTRAITS HYPOPHYSAIRES.	25
CHAPITRE II. — ACTION DE L'HYPOPHYSE ET DE SES EXTRAITS SUR LES VAISSEAUX ET SUR LE CŒUR.	41
§ 1. — Fonction chimique circulatoire de l'hypophyse.	41
§ 2. — Fonction mécanique circulatoire de l'hypophyse.	65
CHAPITRE III. — ACTION DES EXTRAITS HYPOPHYSAIRES SUR LE REIN.	68
CHAPITRE IV. — ACTION DES EXTRAITS HYPOPHYSAIRES SUR LES FIBRES MUSCULAIRES LISSES ET STRIÉES.	71
CHAPITRE V. — ACTION DES EXTRAITS HYPOPHYSAIRES SUR LA NUTRITION. !	

	Pages.
CHAPITRE VI. — ACTION DES EXTRAITS HYPOPHYSAIRES SUR LE DÉVELOPPEMENT ET LA CROISSANCE.	76
CHAPITRE VII. — LES MODIFICATIONS DES ORGANES PRODUITES PAR LES EXTRAITS HYPOPHYSAIRES.	79
§ 1. — Animaux traités par les injections intra-péritonéales d'extrait total d'hypophyse	86
§ 2. — Animaux traités par les injections intra-péritonéales d'extrait de lobe postérieur.	91
§ 3. — Animaux traités par les injections intra-péritonéales d'extrait de lobe antérieur.	92
CHAPITRE VIII. — SUR LE RÔLE ANTITOXIQUE DE L'HYPOPHYSE ET DE SES EXTRAITS.	97
CHAPITRE IX. — DE L'ASSOCIATION DES EXTRAITS HYPOPHYSAIRES AUX EXTRAITS DE SURRÉNALE, DE THYROÏDE, D'OVAIRE	101
CHAPITRE X. — LES MODIFICATIONS DE L'HYPOPHYSE CONSÉCUTIVES A L'ABLATION OU A LA DESTRUCTION DES AUTRES GLANDES A SÉCRÉTION INTERNE.	111
§ 1. — Modifications de l'hypophyse consécutives à la thyroïdectomie.	111
§ 2. — Modifications de l'hypophyse consécutives à la parathyroïdectomie.	115
§ 3. — Modifications de l'hypophyse consécutives à l'ablation des capsules surrénales	116
§ 4. — Modifications de l'hypophyse consécutives à l'ablation des glandes génitales	116
CHAPITRE XI. — INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE EXPÉRIMENTALE (HYPOPHYSECTOMIE ET SÉRUM HYPOPHYSOTOXIQUE)	121
§ 1. — Insuffisance hypophysaire expérimentale par hypophysectomie	121
§ 2. — Insuffisance hypophysaire expérimentale par sérum hypophysotoxique	124

TROISIÈME PARTIE

RECHERCHES CLINIQUES

CHAPITRE PREMIER. — LES EXTRAITS HYPOPHYSAIRES CHEZ L'HOMME SAIN	131
--	-----

	Pages.
CHAPITRE II. — LES EXTRAITS HYPOPHYSAIRES DANS LES MALADIES.	135
§ 1. — Infections aiguës et chroniques	137
1° Fièvre typhoïde, 137; 2° Diphtérie, 154; 3° Érysipèle, 154;	
4° Pneumonie, 155; 5° Broncho-pneumonie, 157; 6° Grippe, 157;	
7° Pleurésie purulente, 158; 8° Méningite cérébro-spinale, 158;	
9° Infection puerpérale, 158; 10° Tuberculose	158
§ 2. — Cardiopathies	164
§ 3. — Maladies des glandes à sécrétion interne	172
1° Maladie de Basedow et hyperthyroïde, 172; 2° Insuffisance	
surrénale, 178; 3° Troubles ovariens, 178; 4° Acromégalie . .	179
§ 4. — Maladies dystrophiques	183
1° Maladie de Parkinson, 183; 2° Myasthénie, etc., 187;	
3° Troubles de la croissance. Arriération, 197; 4° Obésité, 203;	
5° Maladies nerveuses	203
CHAPITRE III. — LES LÉSIONS HYPOPHYSAIRES DANS LES MALADIES.	206
§ 1. — États physiologiques	206
1° Grossesse, 206; 2° Vieillesse	207
§ 2. — Infections aiguës et chroniques	208
1° Fièvre typhoïde, 208; 2° Diphtérie, 209; 3° Variole, 210;	
4° Érysipèle, 210; 5° Scarlatine, 211; 6° Pneumonie, 211;	
7° Broncho-pneumonie, 212; 8° Tétanos, 212; 9° Péritonite	
puerpérale, 213; 10° Septicémie, 213; 11° Tuberculose, 213;	
12° Syphilis	217
§ 3. — Intoxications.	218
§ 4. — Néphrite. Athérome. Hypertension	218
§ 5. — Maladies d'origine glandulaire interne.	220
1° Myxœdème. Goitre. Hypothyroïdie, 220; 2° Maladie de Ba-	
sedow. Hyperthyroïdie, 223; 3° Insuffisance surrénale, 223;	
4° Hyperépiphrie, 225; 5° Acromégalie, 225; 6° Gigan-	
tisme, 227; 7° Infantilisme. Insuffisance génitale, 228;	
8° Achondroplasie	229
§ 6. — Maladies dystrophiques	230
1° Obésité, 230; 2° Maladie de Dercum, 231; 3° Scléro-	
dermie, 232; 4° Myasthénie, 233; 5° Maladie de Parkin-	
son, 233; 6° Diabète, 233; 7° Rhumatisme chronique, 234;	
8° Athrepsie, 234; 9° Cancer, 234; 10° Migraine, 235; 11° Ma-	
ladies nerveuses	235
CHAPITRE IV. — INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE, HYPERACTIVITÉ	
HYPOPHYSAIRE, DYSHYPOPHYSIE	238
§ 1. — Action cardio-vasculaire	239
§ 2. — Action rénale	243

	Pages.
§ 3. — Action sur les muscles	244
§ 4. — Action sur la nutrition.	246
§ 5. — Action sur le système nerveux.	255
§ 6. — Action sur le développement	257
§ 7. — Action antitoxique	260
§ 8. — Action de l'hypophyse sur les autres glandes.	260
§ 9. — Signes de tumeur intra-cranienne	263
CHAPITRE V. — SUR LES SYNDROMES POLYGLANDULAIRES.	266
§ 1. — Syndromes polyglandulaires avec hyperhypophysie	266
§ 2. — Syndromes polyglandulaires avec hypohypophysie	297

QUATRIÈME PARTIE

Les indications de la médication hypophysaire (opothérapie directe et indirecte, opothérapie simple et associée)	301
--	-----

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS	311
§ 1. — Recherches expérimentales	311
§ 2. — Recherches cliniques	315
§ 3. — Les indications de la médication hypophysaire	317
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	319

